UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

Année 1970 N° 158

Les Dysimmunoglobulinémies monoclonales

Etude biologique et clinique à propos de 27 cas

THÈSE pour le DOCTORAT en MÉDECINE

présentée par

Jean FERRANDI

Ancien Interne des Hôpitaux psychiatriques

Membres du Jury

MM.	BOULARD	Président
	MIGUERES	Assesseurs
	FEDOU	
	BES	
	VALDIGUIÉ Pierre .	Suppléant

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

Année 1970 N° 158

Les Dysimmunoglobulinémies monoclonales

Etude biologique et clinique à propos de 27 cas

THÈSE pour le DOCTORAT en MÉDECINE

présentée par

Jean FERRANDI

Ancien Interne des Hôpitaux psychiatriques

Membres du Jury

MM.	BOULARD	Président
	MIGUERES	Assesseurs
	FEDOU	
	BES	
	VALDIGUIÉ Pierre .	Suppléant

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE
DE
TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : Monsieur LAZORTHES

Assesseur (Médecine) : Monsieur MONNIER

Assesseur (Pharmacie) : Monsieur BREUILLAUD

Doyens honoraires : MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET CALMETTES, THOMAS.

-:-:-:-:-:-

SECTION MEDECINE :

- Clinique médicale et cardiologique	MM. MERIEL
- Clinique médicale sud	CADRAT
- Clinique chirurgicale	
- Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE Pierre
- Clinique chirurgicale et du cancer	
- Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
- Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
- Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
- Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
- Clinique des maladies infectieuses	
- Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
- Clinique médicale de la première enfance	
- Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES

UNIVERSITE
DE
TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : Monsieur LAZORTHES

Assesseur (Médecine) : Monsieur MONNIER

Assesseur (Pharmacie) : Monsieur BRSUILLAUD

Doyens honoraires : MM. GORSE, CALVET, BRUSTLI

Professeurs honoraires: MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS,
RISER, BUGNARD,
VINCENT, MOREL, BOUISSI
CALMETTES, THOMAS,

-:-:-:-:-:-

SECTION MEDECINE :

- Clinique médicale et cardiologique MM. MERIEL
- Clinique médicale sud CADRAT
- Clinique chirurgicale
- Clinique chirurgicale et gynécologie FABRE Pierre
- Clinique chirurgicale et du cancer
- Clinique chirurgicale infantile et orthopédie PASQUIE
- Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique RIEUNAU
- Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ENJALBERT
- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques BAZEX
- Clinique des maladies des voies urinaires LUEZ
- Clinique des maladies infectieuses
- Clinique médicale infantile et puériculture SOREL
- Clinique médicale de la première enfance
- Clinique de neuro-chirurgie LAZORTHES

- Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
- Clinique obstétricale		PONTONNIER
- Clinique odonto-stomalogique		CADENET
- Clinique ophtalmologique		N.....
- Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
- Clinique de pneumo-phtisiologie		DELAUDE
- Clinique rhumatologique		RUFFIE René
- Accouchement et obstétricie sociale		JANIER
- Anatomie		BASTIDE
- Anatomie appliquée		POULHES
- Anatomie pathologique		FABRE J
- Anesthésie réanimation		LARENG :
- Bactériologie et virologie	Mme	ENJALBERT
- Biophysique médicale A		AUVERGNAT
- Biophysique médicale B		BRU
- Chimie biologique		VALDIGUIE P.
- Electro radiologie		MARQUES
- Embryologie générale		Jean
- Hématologie		RUFFIE
- Histologie		BIMES
- Hydrologie thérapeutique et climatologie		ARNAUD
- Hygiène et médecine sociale		MONNIER
- Immunologie		DU OS
- Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
- Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
- Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
- Pathologie médicale		RIBAUT
- Physiologie		LAPORTE Yves
- Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
- Sémiologie et clinique médicale		LAPORTE Jacques
- Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Anatomie pathologique	MM.	BOUISSOU
- Biochimie médicale		DOUSTE BLAZY
- Histologie et embryologie		PLANEL
- Maladies infectieuses		ARMENGAUD
- Oto-rhino-Laryngologie		CLAUX

- Clinique neurologique et psychiatrique
- Clinique obstétricale
- Clinique odonto-stomatologique
- Clinique ophtalmologique
- Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale
- Clinique de pneumo-phtisiologie
- Clinique rhumatologique
- Accouchement et obstétrique sociale
- Anatomie
- Anatomie appliquée
- Anatomie pathologique
- Anesthésie réanimation
- Bactériologie et virologie — Mme
- Biophysique médicale A
- Biophysique médicale B
- Chimie biologique
- Electro radiologie
- Embryologie générale
- Hématologie
- Histologie
- Hydrologie thérapeutique et climatologie
- Hygiène et médecine sociale
- Immunologie
- Médecine légale et médecine du travail
- Pathologie chirurgicale
- Pathologie générale et médecine expérimentale
- Pathologie médicale
- Physiologie
- Physiologie appliquée et pharmacologie
- Sémiologie et clinique médicale
- Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Anatomie pathologique — MM.
- Biochimie médicale
- Histologie et embryologie
- Maladies infectieuses
- Oto-rhino-laryngologie

- Pathologie Médicale	MM.	BOULARD
- Physiologie		MONTASTRUC
- Physiologie		BESSOU
- Physique Médicale		COMMANAY
- Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Anatomie pathologique	MM.	FABRE Jean
- Bastériologie parasitologie virologie	Mme	LARENG
- Biochimie Médicale		VALDIGUIE Pierre
- Chirurgie générale		GEDEON
- Chirurgie générale		SARRAZIN
- Chirurgie thoracique et cardio vasculaire		ESCHAPASSE
- Electro-radiologie		PONS
- Electro-radiologie		ROULEAU
- Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
- Ophtalmologie		DEODATI
- Pédiatrie		DALOUS
- Neuro-Chirurgie		ESPAGNO Jacques
- Médecine générale et thérapeutique		SUC
- Pédiatrie		REGNIER
- Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Carcinologie	MM.	ESTRADE
è Médecine générale et thérapeutique		BES
- Pathologie expérimentale		GLEIZES
- Médecine générale		ARLET Jacques
- Médecine Interne		FEDOU R
- Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et hydrologie		SALVADOR
- Radiologie		COMBES Pierre
- Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.L.
- Pédiatrie génétique médicale		ROCHICCIOLI P
- Chirurgie générale		ESCAT Jean
		COSTAGLIOLA
- Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive		UTHEZA Guy
- Urologie		PONTONNIER F.
- Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUF J.P.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0016

- Biophysique	MM. GUIRAUD Robert
- Physiologie	PAGES Bernard
- Parasitologie	LARROUY
- Immunologie Hématologie Maladie du sang	BIERNE Robert
- Anatomie et organigénèse	JUSKIEWENSKI S.

A G R E G E S

- Médecine générale	MM. CALAZEL
- Médecine générale	RASCOL
- Médecine générale	LE TALLEC
- Dermato et syphiligraphie	DUPRE
- Chirurgie générale	GAUBERT
- Hydrologie	GREZES-RUEFF
- Neurologie et Psychiatrie	GAYRAL
- Obstétrique	ESPAGNO Guy
- Ophtalmolologie	BEC

AGREGES LIBRES

- Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
- Pathologie chirurgicale		DIEULA E

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES

- Psychiatre	M.	LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

- Botanique et cryptogamie	MM.	N .....
- Chimie et analytique		PITET
- Toxicologie, Hygiène et hydrologie		BOURBON
- Chimie pharmaceutique		BLANC
- Microbiologie		BREUILLAUD
- Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
- Pharmacie galénique et matière médicale		STANISLAS
- Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Pharmacie	MM.	COUTURIER
- Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE
- Toxicologie		BROUSSY G.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Chimie organique	MM.	BERTRAND
- Zoologie		GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Botanique	Mme	LASCOMBES
- Microbiologie	MM.	MICHEL G
- Pharmacodynamie		CROS Jean
- Physiologie		DUMAS J.C.
- Pharmacie galénique		ROUFFIAC R.
- Chimie biologique		SOULA G.
- Toxicologie		MALBOSC R.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal : Monsieur J. ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891).

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1961).

A la mémoire de MON PERE

A MA MERE
En témoignage de ma très grande affection.

A MON EPOUSE

A MES ENFANTS

A MES FRERES ET SOEURS
BEAUX-FRERES et BELLE-SOEUR
NEVEUX et NIECES

A TOUS LES MIENS

A MA BELLE FAMILLE

A MES AMIS

En témoignage de gratitude à
tous ceux qui depuis ma jeunesse
ont participé à ma formation.

A MES COLLEGUES d'INTERNAT

A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOULARD

Professeur à titre personnel de
pathologie médicale
Officier des Palmes Académiques.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Pour votre sollicitude et votre bienveillance, nous vous exprimons notre respecteuse reconnaissance.

A notre jury de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MIGUERES

Professeur à titre personnel de Pneumo-Phtisiologie
Chevalier des Palmes Académiques

Veuillez croire à notre respectueuse gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre jury.

MONSIEUR LE DOCTEUR FEDOU

Maître de Conférences agrégé

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu trouver dans notre travail en acceptant de le juger, soyez assuré de notre profonde reconnaissance

MONSIEUR DE DOCTEUR BES

Maître de Conférences agrégé

Soyez ici respectueusement remercié d'avoir bien voulu participer au jury de notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE VALDIGUIE

Professeur sans chaire de Biochimie Médicale

Je vous exprime ma gratitude pour l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de faire partie du jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HUCHON

Médecin Chef des Hopitaux Psychiatriques

Vous nous avez fait découvrir la psychiatrie; un an d'internat dans votre service a été à la base de notre orientation professionnelle. Pour l'intérêt amilcal que vous nous avez témoigné, soyez assuré de notre pronfonde reconnaissance et de nos vifs remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALLARD

Vous nous avez toujours témoigné une très grande bienveillance.

Pour nous avoir fait profiter de votre riche expérience clinique qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude.

À MONSIEUR LE DOCTEUR MARCHON

Médecin-Chef des Hospices Européanisons

Vous nous avez fait découvrir la
pénétration, un à l'homme dans
notre service a été à la base de
[illegible]

Pour l'histoire sachent que vous
nous avez témoigné, soyez remercié
de de nos vifs remerciements.

À MONSIEUR LE DOCTEUR [illegible]

Vous nous avez toujours témoigné
une très grande bienveillance.

Nous n'oublierons jamais ce que vous
qu'il nous soit permis de vous
[illegible]

A MONSIEUR LE DOCTEUR NAMER

Médecin au C.A.C. de NICE

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail.
Pour l'amitié et la sympathie qu'il nous a toujours témoigné qu'il soit assuré de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JUILLARD

Médecin au C.A.C. de NICE

Pour s'être intéressé à notre travail, qu'il soit ici vivement remercié.

- INTRODUCTION -

On groupe sous le terme de dysimmunoglobulinémies monoclonales des troubles de la synthèse des protéines aboutissant à l'hypersécrétion d'une globuline ou d'une fraction de globuline appartenant au groupe des immunoglobulines.

Nous écartons de notre travail :

- Les perturbations des globulines sans parenté antigénique avec les immunoglobulines (ex. : haptoglobuline).
- Les augmentations globales des immunoglobulines observées au cours de certains états inflammatoires prolongés.
- Les maladies avec autoanticorps où il existe une parturbation du système immunitaire sans traduction électrophorétique.
- Les différentes agammaglobulinémies.

La globuline produite en excès donne après migration un pic à l'électrophorèse du sérum traduisant la présence d'une protéine de structure et de mobilité homogène, de concentration élevée à laquelle on a donné le nom de "paraprotéine".

L'immunoélectrophorèse permettra de définir le type d'immunoglobuline en cause Iga, IgG ou IgM et précisera le type de chaine légères, Kappa ou Lambda de même que la présence de chaines lourdes.

Une fraction de ces immunoglobulines pourra être retrouvée dans les urines sous forme de protéine de Bence Jones.

La mise en évidence d'une dysimmunoglobuline de type Iga et IgG permet de poser le diagnostic de maladie de Kahler. La présence d'IgM permet de poser le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström.

Ces immunoglobulines sont sécrétées par les cellules plasmocytaires et lymphocytaires : le myélogramme traduira souvent ce trouble fonctionnel par une hyperplasie de ses éléments lymphocytaires ou plasmocytaires.

Bien que la description clinique du Kahler date de la fin du siècle dernier et que la maladie de Waldenström ait été isolée de la grande classe des myélomes en 1944, la thérapeutique actuelle ne fait qu'amener des améliorations symtomatiques et provisoires et ceci malgré les découvertes plus précises sur la physiopathologie des dysglobulinémies.

Enfin M. Seligmann attire l'attention sur le fait qu'on décèle souvent chez des sujets, sans autre signe clinique pouvant faire évoquer un myélome. ou une macoglobulinémie, la présence d'une immunoglobuline Iga ou IgG ou IgM en quantité anormalement élevée. En effet la découverte d'une paraprotéine IgG, IgA ou IgM n'est pas synonyme de maladie de Kahler et souvent le diagnostic de myélome ne pourra être porté. Fréquemment dans 25 % des cas (F. Danon et D. Hurez) une exploration attentive aboutira au diagnostic de lymphopaties, d'épithéliomas ou d'amyloses. Dans les autres cas il convient bien entendu de surveiller ces sujets : quelques unes développeront un Kahler clinique et anatomopathologique dans les années suivantes. Par contre chez certains on voit disparaître ou persister la paraprotéine mais l'absence d'infiltration plasmocytaire à l'autopsie la plus fouillée permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'une maladie de Kahler.

Dans ce travail nous allons aborder tout d'abord l'étude succinte de la structure et de la synthèse des immunoglobulines humaines puis préciser la notion de paraprotéine. Ensuite à travers une analyse clinique de 27 cas nous tenterons de mettre en évidence les signes qui nous paraissent les plus importants parce que les plus souvent rencontrés dans le myélome et la madalie de Waldenström. Nous finirons sur un aperçu de la conduite thérapeutique.

STRUCTURE ET SYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES

DEFINITION :

Toute protéine douée d'activité anticorps est une immunoglobuline. Le terme d'immunoglobuline recouvre les protéines appelées autrefois gammaglobulines. Elles sont rencontrées dans le sérum sanguin et dans les autres liquides biologiques (sécrétion digestive, lactée, bronchique, urinaire, etc ...) de même qu'au niveau de certaines cellules.

La synthèse des immunoglobulines se fait sous contrôle génétique comme celle de toute protéine. Depuis 1964 la nomenclature des immunoglobulines a été codifiée à la demande de l'O.M.S.

NOMENCLATURE DES IMMUNOGLOBULINES :

Le sérum humain normal comporte cinq familles d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE ; leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau n°1 ci-dessous.

FIG.n°1 : principales caractéristiques des immunoglobulines -

Nomenclature actuelle	IgG	IgA	IgD	IgE	IgM
Poids moléculaire	150.000	165.000 et plus	?	?	900.000
Constante de sédimentation	6,6S	7S à 13S	7S	8S	19S
Concentration dans le sérum (mg/ml) (d'après Fahey)	10,7 6 à 15,6	2,5 0,2 à 4,95	0,023 0,003 à 0,141	?	0,77 0,57 à 1,98
Synthèse mg/24 H.	42	21,1	0,396	?	4,13
Demie-vie	12 à 20 jours	7 jours	?	?	9 à 11 jours
ancienne nomenclature	Gamma 7S: SS 6S: Gamma 2 " 6	Béta 2A Gamma 1A	Gamma 1J		Béta 2M Gamma 19S " 1M

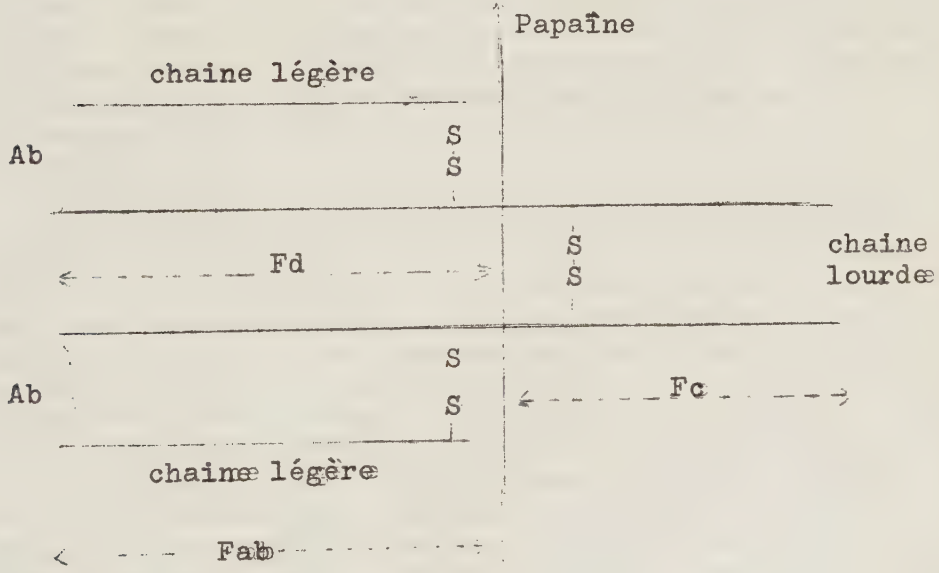
STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES :

Chacune de ces classes d'immunoglobuline est capable d'avoir une activité anticorps et possède des structures biochimiques et antigéniques identiques : la chaîne légère.

En effet on admet actuellement à la suite des travaux de Edelman et de Porter que chaque immunoglobuline est constituée de deux paires de chaîne polypeptidiques; deux chaînes légères et deux chaînes lourdes.

Les chaînes légères sont communes à toutes les classes d'immunoglobulines. La figure n°2 montre de manière très schématique cette structure : chaque chaîne légère est reliée à la chaîne lourde par un pont disulfure, et chaque chaîne lourde est reliée à l'autre par au moins un pont disulfure, et probablement deux ou trois. Cette configuration de base est commune à toutes les molécules d'immunoglobulines.

FIG.n°2 : représentation schématique de la structure d'une immunoglobuline.



La figure indique le site en pointillé (Ab) au niveau duquel chaque molécule d'anticorps se combine avec l'antigène correspondant ; le trait vertical montre le lieu où la papaïne scinde la molécule. Après action de cet enzyme on obtient un fragment que l'on appelle Fc et qui comprend une partie de chacune des chaînes lourdes, et deux fragments de l'on appelle Fab et qui comprennent une chaîne légère et l'autre partie d'une chaîne lourde. Ce segment de la chaîne lourde est appelé Fd.

De même les ponts disulfures peuvent être rompus par des réducteurs tels le mercapto-éthanol ; on sépare ainsi chaînes légères ou "L" et chaînes lourdes ou "H".

Structure des chaînes légères :

Les chaînes "L" sont les mêmes dans les cinq classes d'immunoglobulines qui se distinguent spécifiquement par leur chaîne "H".

Cependant il en existe deux types n'ayant entre eux aucune communauté antigénique : en effet un immunosérum obtenu à partir de l'un de ces types ne réagit pas avec l'autre. Ces deux types sont nommés "Kappa" et "Lambda". 35 % des chaînes légères des immunoglobulines possèdent le type "Lambda", 65 % le type "Kappa". Une molécule d'immunoglobuline ne comporte que l'un de ces deux types de chaîne "L".

Depuis les travaux d'Edelman et Gallyson sait que les protéines thermosolubles de Bence Jones représentent des chaînes "L" d'immunoglobuline. Ce sont tantôt des chaînes"kappa" tantôt des chaînes "lambda". Lorsque chez un même malade on trouve simultanément une globuline myélomateuse de type IgG ou IgA et une protéine de Bence Jones, le type de la chaîne légère "kappa" ou "lambda" de la protéine de Bence Jones est presque toujours identique à celui de la globuline myélomateuse.

Ces spécificités antigéniques propres aux chaînes "L" et retrouvés chez tous les individus d'une même espèce sont des spécificités isotypiques. Par méthode immunologique Rapartz a aussi mis en évidence certaines variations de la structure primaire de ces chaînes "L" : ce sont les spécificités "Inv" qui correspondent à des spécificités allotypiques, c'est-à-dire des structures n'existant que dans le sérum de certains humains et contre lesquels d'autres pourront s'immuniser.

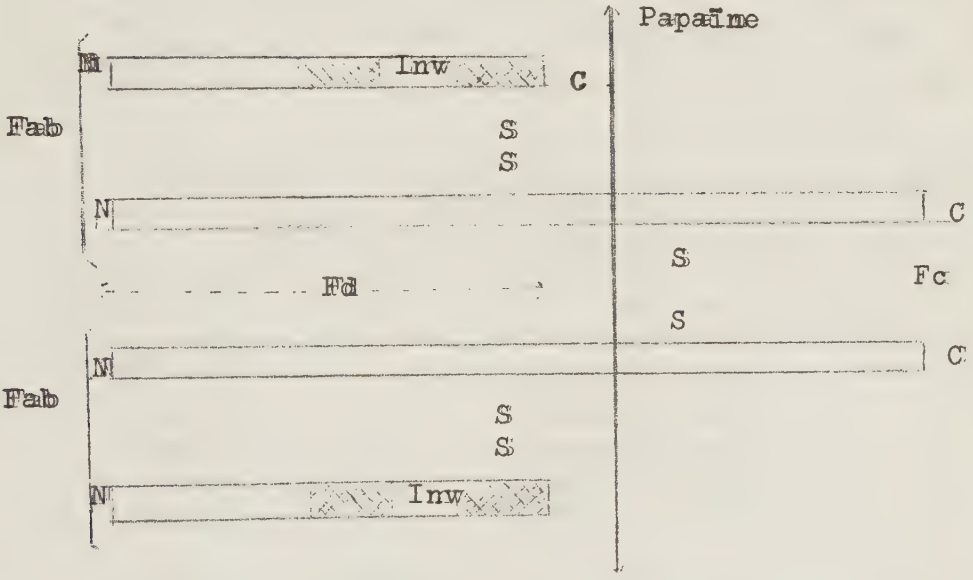
Ce système héréditaire comprend actuellement trois facteurs : Inv 1, Inv 2, Inv 3, retrouvés uniquement sur les chaînes kappa. Il existe en conséquence deux parties dans cette chaîne légère :

1°) - La partie N terminal qui entre dans la composition du site anticorps et présente une très grande variabilité dans sa composition en acides aminés.

2°) - La partie C terminal possède au contraire une composition constante à quelques exceptions près.

Ces exceptions correspondent sur les chaînes kappa aux groupes Inv. Il a été montré que la nature de l'acide aminé I9I était déterminante :
- si c'est une leucine le phénotype est Inv 1
- si c'est une valine le phénotype est Inv 3.

FIG. n°3 :



Partie constante de la chaîne polypeptidique.

Partie variable.

Structure des chaînes lourdes :

La chaîne lourde est spécifique de la classe d'immunoglobuline : un immunsérum préparé à partir de ces chaînes réagit uniquement avec elles.

1°) - Caractéristiques des IgG -

Cette famille rerpésente 75 % des immunoglobulines du S.H.N. ; elle est divisée en sous classes. On en trouve quatre numérotées selon l'O.M.S. par ordre d'abondance décroissante.

FIG. n°4 : Isotypes des IgG ou gamma G

Nomenclature O.M.S.	Gamma G1	Gamma G2	Gamma G3	Gamma G4
Anciennes Nomenclatures	We Gamma 2b	Ne Gamma 2a	Vi Gamma 2c	Ge Gamma 2d
Chaînes lourdes correspondantes	Gamma 1	Gamma 2	Gamma 3	Gamma 4

Chaque molécule d'IgG est formée de l'association de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes polypeptiques identiques appelées chaînes lourdes ou "H" environ 55.000 de poids moléculaire et de deux autres chaînes polypeptidiques dites chaînes légères de poids moléculaire inférieur à 22.000. Les formules moléculaires des isotypes des gammas G présents dans chaque sérum humain sont donc au nombre de huit.

(Gamma 1 K)	2	(Gamma 1 Lambda)	2
(Gamma 2 K)	2	(Gamma 2 Lambda)	2
(Gamma 3 K)	2	(Gamma 3 Lambda)	2
(Gamma 4 K)	2	(Gamma 4 Lmabda)	2

C'est le fragment Fc de la chaîne lourde qui est porteur de la spécificité de la classe GI ainsi que des spécificités de la classe G2 et G4.

Comme pour les chaînes légères il existe des allotypes portées par les chaînes lourdes : ce sont les facteurs Gm découverts par Grupp et qui sont portés uniquement par les gammas G.

Il existe à l'heure actuelle plus de vingt allotypes Gm dont les structures moléculaires ne sont pas encore déterminées.

La chaîne lourde gamma G est composée de deux parties :

1°) - le côté N terminal c'est-à-dire la portion du fragment Fd qui entre dans la composition du site anticorps présente une grande variation de composition en acides aminées.

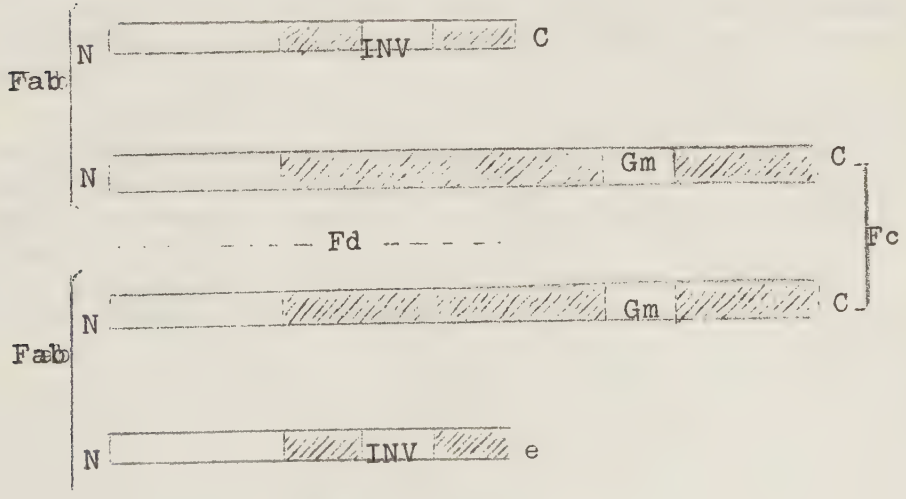
2°) - Le côté C terminal c'est à dire le fragment Fc dont la composition est fixe.

Le fragment Fc comme le fragment Fc peuvent porter certains facteurs Gm. Mais aucun facteur Gm n'est trouvé sur le Fd des gamma G2, gamma G3 et gamma G4.

Un autre allotype généralement indépendant des Gm a été découvert et rattaché au Fc des gammas G1; c'est le système Isf.

Nous pouvons compléter le tableau de la figure 3 pour montrer de façon schématique le lieu Gm sur la chaîne gamma G:

Fig. n° 5 -



2°/ Caractéristiques des IgA.

La structure moléculaire des IgA est comparable à celle des IgG. Elles sont constituées de deux chaines lourdes spécifiques désignées par la lettre alpha et de deux chaines légères soit du type Kappa soit du type lambda.

Cet ensemble peut être polymérisé de façon variable, polymérisation qui fait varier le poids moléculaire de 165.000 à 500.000.

Elles sont retrouvées en quantité importante dans les liquides de secrétions; salive, colostrum, liquide intestinal, bronches. Cette IgA des sécrétions est différentes de celle du sérum sanguin. Elle comporte entre les deux chaine alpha et les deux chaines légères un fragment de faible poids moléculaire appelé "fragment de transfert".

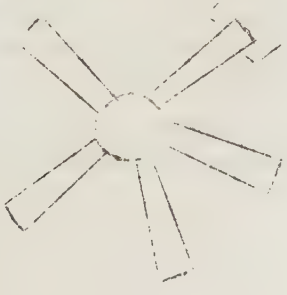
3°/ Caractéristiques des IgM ou gamma M.

Sa molécule est constituée de cinq sous unité de poids moléculaire 180.000. Chaque sous unité est constituée de deux chaines lourdes (mu) et de deux chaines légères reliées entre-elles par des ponts disulfures.

Les chaines lourdes "mu" un poids moléculaire de 70.000 elles se diviseraient en deux sous classes: mu 1 et mu 2.

L'IgM peut avoir une activité anticorps et chaque molécule possède cinq sites de combinaisons antigènes anticorps. En microscopie électronique elle semble avoir la forme d'une étoile à cinq branches parfois six.

Fig. N° 6 : Schéma de la molécule d'IgM vue au microscope électronique.



4°/ - Caractéristiques des IgD -

Elles seraient constituées de deux chaines lourdes et deux chaines légères.

5°/ Caractéristiques des IgE :

Ishisaka a proposé d'appeler IgE certains anticorps réaginiques ceux-ci sont capables de sensibiliser passivement la peau humaine pour des réactions anaphylactiques.

L'activité réaginique persiste encore même si l'on retire du sérum humain les IgG, IgA, IgM et IgD.
Son taux dans le S.H.N. est le 1/50.000ème du taux d'IgG. Il est six fois plus élevé dans les asthmatiques.

BIOSYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES :

Les immunoglobulines sont synthétisées au niveau des organes lymphoides; moelle osseuse, rate, ganglions et follicules lymphatiques.. Les cellules formatrices sont de type lymphoide et au niveau de la moelle osseuse ce sont surtout les cellules plasmocytaires.

En général, une cellule ne renferme qu'un seul type d'immunoglobuline soit gamma G, soit gamma A, soit gamma M, soit gamma D, c'est à dire qu'elle n'est capable de synthétiser qu'un seul type de chaine lourde et un seul type de chaine légère.

Déroulement intracellulaire des chaines polypeptidiques -

On a reconnu en microscopie électronique sur certaines images de plasmocytes deux catégories de polyso es proches les uns des autres; un polysome à 7 ou 8 ribosomes qui sécréteraient des chaines légères de poids moléculaire de 22.000 à 25.000 et un polysome de 16 à 20 ribosomes qui sécréterait des chaines lourdes de poids moléculaire de 55.000 à 60.000.

Dans les cellules lymphoides normales il est démontré que la synthèse des chaines légères et lourdes est équilibrée.

Rôle des glucides dans l'excrétion des immunoglobulines

La sythèse des chaines légères et lourdes sur leur polysome respectif est très rapide (30 et 60 s.). Mais les immunoglobulines ne sortentde la cellule qu'après un temps de latence assez long variant suivant les cas de 10 à 20 m. Ce délai est du à l'attachement de fraction glucidique à la molécule d'immunoglobuline qui en empêche l'excrétion.

Ceci expliquerait le problème des myélomes muets sur le plan biologique; ce sont les malades qui présentent un tableau clinique radiologique et cytologique de myélome typique mais chez qui on ne trouve pas d'immunoglobuline pathologique ni dans le sérum, ni dans les urines.

ETUDE DES PARAPROTEINES

DEFINITION -

On a coutume d'appeler paraprotéine une protéine qui après migration en électrophorèse donne un pic étroit en raison d'une structure et d'une mobilité relativement très homogène.

Sa concentration est anormalement élevée mais elle a la même antigénicité de base qu'uneimmunoglobuline du sérum humain normal.

On les rencontre dans les myélomes et dans la maladie de Waldenström mais aussi en dehors de ces affections.

COMPARAISON DES PARAPROTEINES AVEC LES IMMUNOGLOBULINES NORMALES -

1°/ Homogénéité des paraprotéines et hétérogénéité des immunoglobulines.

Les globulines myélomateuses représentent une population relativement homogène de molécules, alors que dans le sang humain normal la mobilité électrophorétique des molécules constituant chacune des classes d'immunoglobuline est très hétérogène: ce fait est démontré avec facilité grâce à l'analyse immunoélectrophorétique. Les mobilités électrophorétiques variées des immunoglobulines normales témoignent d'une hétérogénéité de charge électrique de ces populations moléculaires.

Mais l'homogénéité des globulines myélomateuses n'est que relative. Par électrophorèse du sérum en gel d'amidon on a bien montré que la majorité des globulines myélomateuses donnent plusieurs bandes. De même des études plus précises ont réussi à montrer que ces globulines myélomateuses ont une mobilité électrophorétique beaucoup moins homogène qu'on ne le pensait, ceci a conduit aux hypothèses suivantes formulées par M. SELIGMAN

a) La prolifération plasmocytaire du myélome pourrait être oligoclonale plutôt que monoclonale.

b) Il pourrait s'agir d'une prolifération monoclonale mais un clone de plasmocyte serait capable de synthétiser plusieurs variétés de molécules de structure très voisines mais non identiques.

c) Les paraprotéines que nous étudions sont celles du sérum et ne refléteraient que de façon imparfaite le produit de la synthèse cellulaire; des modifications minimes pouvant se produire dans le sérum.

2°/ Les globulines myélomateuses sont elles des molécules anormales.

"Nous pensons que chaque globuline myélomateuse esttrès semblable sinon identique à une population moléculeuse très restreinte d'immunoglobuline normale. Le vieux terme de paraprotéine est probablement inexact. Sur le plan théorique cela veut dire que les cellules plasmocytaires en prolifération maligne conserve leur capacité de synthèse physiologique" M. SELIGMAN.

Ainsi la paraprotéine ne serait pas une molécule anormale mais plutôt le reflet d'un phénomène desélection clonale.

L'anomalie est donc quantitative et non qualitative.

3°/ Les protéines de Bence Jones :

Les protéines de Bence Jones avec leur thermosolubilité classique sont retrouvées dans les urines et le sérum d'un certain nombre de myélomateux. Elles sont parfois associées à une paraprotéine sérique mais peuvent rester isolées.

Elles possèdent la même structure et la même antigénicité que les chaines légères des immunoglobulines normales.

En conséquence une protéine de Bence Jones est soit du type kappa soit du type lambda.

4°/ Les chaines lourdes.

Franklin et Osserman ont rapporté cinq cas de "maladie des chaines lourdes" qui s'accompagnent dans le sérum et les urines d'une quantité d'immunoglobuline de qualité différente de la protéine de Bence Jones.

Ces protéines seraient des fragments Fc d'immunoglobulines G libres.

CONCLUSION -

Nous résumons dans le tableau ci-dessous les différents syndromes où l'on rencontre une dysglobulinémie

OBSERVATION N° 1

AMB ... Gilberte, née le 23 juillet I9I6

Première consultation le 10 Octobre I968 pour radiothérapie sur adénopathie cervicale.

ANTECEDENTS :

I958 : kyste du sein gauche opéré,
I967 : kyste du sein droit,
lombalgies traitées par triamcinolone,
deux enfants,
ménopause en I966.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

I965 : - adénectomie cervicale droite : infiltration massive du parenchyme lymphoide par des plasmocytes anormaux, réalisant un aspect caractéristique de plasmocytome.
- la FN est normale, la VS est accélérée à 40.
- deux électrophorèses pratiquées à un mois d'intervalle ne montre pas d'augmentation caractéristique des globulines.
- myelogramme : infiltrat lymphoplasmocytaire net mais qui ne permet pas de penser à un plasmocytome.

I967 : - adénogramme : légère infiltration de plasmocytes sur fond lymphoïde.
- bilan radiologique osseux : RAS

EXAMEN CLINIQUE :

- adénopathie spinale droite : 4 cm de diamètre située sous la cicatrice de l'ancienne adénectomie faite en I965.
- adénopathie jugulo-carotidienne droite de petite taille inférieure à 1 cm de diamètre.
- examen ORL négatif.
- RAS par ailleurs.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- lymphographie pédieuse :
grande richesse des voies lymphatiques, ganglions normaux.

-Tomographie du cavum : hypertrophie des formations lympoïdes du cavum

-Scintigraphie splénique : amputation nettement délimitée et pronfonde sur les deux incidences : décubitus ventral et latéral droit : il existe également une zone suspecte du pôle supérieur.

-Electrophorése : (20/10/I968)
- taux de protéines totales : 79/I000 ml
- Albumines : 46,5 %
- Globulines :
  - Alpha 1 : 4,3
  - Alpha 2 : 5,9
  - Beta : I2,I
  - Gamma : 3I,2

Existence d'une paraprotéine masquant les gammas globulines normales et diminuées.

-Electrophorèse : (I4/II/I968) : paraprotéine migrant en position gamma, masquant les gammas globulines de nature normales.
- Protides totaux : 78 gr/I000 ml
- Albumine : 50 %
- Gblobulines :
  - Alphal: 5
  - Alpha2: 6,I
  - Batna : 8,3
  - Paraprotéines et gamma : 30,6

- Immunoélectrophophorèse : 1 gM et IgA : normales
  I gb : présence en quantité pathologique.

-Bilan osseux :
- Crane : petite plage de déminéralisation pariétale non spécifique.
- Bassin : aspect déminéralisé des régions cervico trochantérienne à prédominence droite où les travées semblent altérées.

-Bilan rénal : pas d'albuminerie
pas d'hématurie ni de leucocyturie microscopique
Urée : 0,45

-La F.N. est normale, fibrinémie : 3gr,20 - V.S.:30

- Bilan hépatique :
  - Thymol : 14
  - Gros : 1,3
  - Cholestérol : 1,5
  - Taux de prothrombine : 60 %

TRAITEMENT :

- Cobalthothérapie : 5850 r région cervicale droite

CONCLUSION :

Maladie de Kahler à installation progressive. Les adénopathies en sont le premier signe. La dysglobulinémie ne survient que trois ans après la découverte de l'infiltration plasmocytaire des ganglions cervicaux. La V.S. n'est jamais très accélérée (30).

OBSERVATION N° 2

ARA ... Léon, né le I7 Juillet I9II

adressé pour une hémoptisie le 8.9.I969

ANTECEDENTS :

Paludisme
Epistaxis fréquentes
Saigne facilement : hémorragie dentaire qui a duré 3 semaines après extraction dentaire.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Au cours d'une grippe : toux importante et expectoration hémoptoïque mu copurulente.
Amaigrissement de 7 kilos.

EXAMEN CLINIQUE :

malade pâle asthénique.
hypotendu : 9/6
subfébrile : 37,7 depuis 3 mois.
gros rales bulleux dans les deux champs pulmonaires.

EXAMEN PARACLINIQUE :

- Radio pulmonaire : sclérose pulmonaire diffuse. Pas de lésion évolutive.

- Bilan de coagulation : hypocoagulabilité globale comme le montrent :
  - le tromboélastogramme dont toutes les constantes sont allongées,
  - l'indice de coagubalité très bas : 0,5
  - l'abaissement du taux de K test,
  - l'abaissement plus important de l'activité prothrombinique,
  - l'étude analytique du complexe prothrominique a révélé un taux de prothrombine vraie de 30 % et un taux d'accélérine de I8 %,
  - la perturbation du test de génération de la tromboplastine corrigée par l'apport de céphaline permet de conclure à une déficit qualitatif plutôt que quantitatif des plaquettes.
  - hypofibrinogénie importante.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales : 85 gr/I.000 ml
  - Albumines : 30 %
  - Globulines : 70 %
    - Alpha 1 : 2 %
    - Alpha 2 : 9 %
    - Béta : 8 %
    - Gamma : 5I %

- Réaction de SIA : positive

- Myélogramme : petite infiltration de la moëlle par des éléments lymphocytaires (26 %) et plasmocytaires (5 %).

- Deux immuncélectrophorèses montrent :
  - augmentation très importante des IgM.
  - diminution très nette des IgA et IgG.

- Caryotype :
  - sur culture de moelle osseuse et culture de sans veineux : 46 XY normal.

- Scintigragraphie splénique : importante splénomégalie, encoches visibles sur le bord interne en décubitus ventral.

- Scintigraphie hépatique : hématomégalie importante zones claires au centre de l'organe.

- Bilan osseux : radio crane : absence de géodes.

- Transit ceso-gastrique : pas de varices évidentes. Empreinte splénique sur la grande courbure gastrique, pas de lésion ulcéreuse visible sur l'estomac et le bulbe.

- Examens biologiques :
  - V.S. : I30
  - F.N. : GR : 3.300.000
    GB : 3.800. (50 poly.Neutro-40 lympho)
    Plaquettes : I90.000.

- Bilan hépatique :
  - taux de prothrombine : 73 %
  - cholestérol total : 1,51
  - Hanger : +++
  - Gros : 0,9
  - Mac Lagan : 140
  - Transaminases normales

TRAITEMENT :

- Chlorambucil: 6 mg/j en cure discontinue sous surveillance de la formule blanche.
- Corticoïde : 15 à 20 mg/j sans dépasser 1 mois de traitement continu.
- Traitement symptomatique des troubles de la crase sanguine.

EVOLUTION :

Le I7.4.I970 les troubles de la crase sanguine paraîssent, nécessitant des transfusions répétées et des injections de fibrinogène I.V.
Le bilan hépatique est toujours perturbé :

- Cholestérol total : 0,90
- Taux de prothrombine : 40 %
- Tests de floculation perturbés
- V.S. régressée à 38 mm.
- Electrophorèse : la paraprotéine est de 53%

CONCLUSION :

Maladie de Waldenstrem associée à des troubles de la crase sanguine : complication classique de cet état signalée par Waldenstrën dans son observation princeps. La thérapeutique clinique est sans efficacité sur ce symptôme.

OBSERVATION N° 3

BOH ... François, né le 7.I.I892.

envoyé le I6.IO.I967 pour bilan osseux et radiothérapie chez une maladie de Kalher diagnostiquée et traitée depuis cinq ans avec cyclophosphamide.

ANTECEDENTS :
opéré pour hernie inguinale gauche.
hémoroïdes.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Début de la maladie en I962 : douleurs dorsales: impression de se vouter.
Radio : lacune osseuse disséminée,
hospitalisé :
- V.S. : 18
- Electrophorèse : normale,
- Myélogramme importante plasmocytose(68%).
- Albuminurie de Bence-Jones : négative.

Traitement depuis mars I962 : cyclophosphamide: 100 mg/J. sans intérruption. Résultats excellents sur les douleurs; celles-ci réapparaissent après huit jours d'interruption thérapeutique.
Depuis 1 mois, les douleurs de l'paule droite deviennent intolérables. Le traitement est augmenté: cyclophosphamide IV : 400 mg/j. hydrocortisone : 50 mg/j.
Devant l'absence d'amélioration, le malade est envoyé au C.A.C. pour bilan osseux et radiothérapie.

EXAMEN CLINIQUE :
Souffre lorsqu'il est allongé, apyrétique.
T.A. : 16:6
Adénopathie axillaire droite
Rate : R.A.S.

EXAMENS PARACLINIQUE :
- Biopsie : tache métastique humérale après repérage radiologique : prolifération plasmocytaire maligne confirmant le diagnostic de Kahler.

- Electrophorèse : I8.IO.I967
  - Protides sériques totaux : 65 gr/IOOO
  - Albumine : 60,6 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 7,7
    - Alpha 2 : 8,7
    - Bata : 9,3
    - Gamma : I3,7

- Electrophorèse du sérum réalisée à forte concentration :
  - une protéine anormale apparait qui migre en position béta.
- Electrophorèse des urines :
  - Protéinurie : 0,70 gr/1000.
  - une paraprotéine apparait en position béta.
- Immunoélectrophorèse du sérum : 26.10.1967
  - La beta 2M et la beta 2A globulines paraissent normales.
  - une fraction est rencontrée au dessus de la beta 2A globuline et pourrait correspondre à une IgG globuline; elle est retrouvée à la dilution du sérum au un quart.
    beta c sidérophiline, l'haptoglobine, l'alpha 2M globuline sont normales.
- Immunoélectrophorèse des urines : 0,90 gr/1000, urines concentrées cent fois.
  - le sérum albumine est très visible.
  - les fractions globuliniques sont rencontrées en petite quantité. On rencontre surtout des gamma-globulines qui se précisent à partir de la dilution au ½ du concentrat urinaire.
  - présence de longues alpha 2 globulines.
- Bilan hématologique :
  - V.S. : 65
  - F.N. : GR : 3.700.000
    GB : 2.150. (79 poly. neutro.
    16 poly. lympho)
    plaquettes : 170.000
    fibrine : 5,4
    glycémie : 1,05
- Bilan rénal :
  - Proténiurie : 0,90
  - Urée : 0,40
- Bilan hépatique :
  - Cholestérol total : 1,95
  - Taux de prothrombine : 62 %
  - Mac Lagan : 3

TRAITEMENT :

- Irridiation cervicale 2000 R.
- Stérogyl, anabolysant, calcium.
- Pas de chimiothérapie.

EVOLUTION :

- sort au mois de novembre I967 :
  - V.S. : 42
  - F.N. : GR : 3.800.000
    GB : 3.800
    Fibrine : 3,67
    Plaquettes : 220.000

Persistance de douleurs dans l'avant-bras gauche.

Le I5.I2.I967 :
Etat général amélioré; quelques douleurs dans l'épaule gauche.

- Bilan biologique :
  - V.S. : I7
  - F.N. : GR : 4.450.000
    GB : 9.000
    plaquettes : I90.000

Pendant I8 mois état clinique satisfaisant.

Le I3.6.I969 :
Douleurs depuis 3 semaines dans l'épaule gauche.
Asthénie plus importante.
- Radio : lacune à l'extrémité supérieure de l'humérus, à l'omoplate, aux clavicules et aux côtes, bilatérales.

- Electrophorèse du sérum :
  - protéines totales : 60/I000 ml.
  - albumine : 55 %
  - globuline :
    - Alpha 1 : 7
    - Alpha 2 : 9
    - Beta : 11
    - Gamma : 18

- Electrophorèse des urines :
  - protéinurie : 8 gr/I000 ml.
  - existance d'une paraprotéine.

Traitement poursuivi :
- corticoïdes,
- vitaminothérapie,
- cyclophosphamide,
- radiothérapie : I000 R dans le champ scapulo huméral droit.

Le I.7.I969 :
L'Etat général continue à s'altérer.
Douleurs permanentes surtout épaule et membre supérieur droit, nécessitant des antalgiques puissants.

Décès le 9.8.I969 dans un état de cachexie avec hyperthermie (39,5), depuis 15 jours non influencée par les antibiotiques.

CONCLUSION :

La globuline pathologique n'apparait que dans l'électrophorèse du sérum à forte concentration, sa situation est particulière : en position bet$_a$ L'immunoélectrophorèse confirme son appartenance aux immunoglobulines de type Ig^b. L'infiltration plasmocytaire est franche dans la moelle et dans les os avec présence de plasmoplastes. Le tableau clinique est dominé par les signes osseux. Evolution de six ans.

OBSERVATION N° 4 -

BON ... Madame, née le IO.7.I894.
adressée le I.8.I969 pour amaigrissement, fièvre, asthénie.

ANTECEDENTS :
Prolapsus génital opéré en I968.
Péritonite il y a 40 ans.
trois enfants.
Ménaupause depuis 5 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
a perdu 6 kilogs en 3 mois,
température à 38 depuis avril,
Asthénie importante.

EXAMEN CLINIQUE :
R.A.S.
petites métrorragies,
ébauche de main en coup de vent.

EXAMENS PARACLINIQUE :
- Frottis vaginal : réaction inflammatoire discrète,
- Rectoscopie : R.A.S.
- Transit gastro-duodénal : pas de lésion visible, mais décalcification des vertèbres.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : I04
  - F.N. : GR : 3.200.000
    GB : 6.400
    Urée : 0,62
    Glycémie : 1 gr

- Séro diagnostic de Wright et de Vidal : négatif
- Waller Rose et Latex : négatif,

- Bilan rénal :
  - cytobactériologie urinaire : Klebsiella,
  - U.I.V. : s*crétion normale des deux reins. mais : hydronéphrose gauche légère l'urêtère est normal, le bassinet très peu visible, Le rein droit est le siège d'une hypertrophie modérée.
  - Pyélographie gauche : R.A.S.

Après cure au Nibiol, nette amélioration avec disparition des signes fonctionnels et des signés généraux.

- Electrophorèse :
  - Protéines totales : 77 gr/I000
  - Albumines : 36,8
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 4,4
    - Alpha 2 : 5,5
    - Beta : 7,4
    - Gamma : 44,9

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma.

- Immuncélectrophorèse :
  - Immunoglobulines : IgA et IgN non modifiées
    IgG : tracé très élargi et en nacelle en faveur d'une dysglobulinémie monoclonale.

-Myélogramme :(26.9.I969)
  - Moëlle riche : lympho plasmocytose modérées (plasmocytes 10 %) sans atypie cellulaire majeure caractéristique, mais néanmoins évocatrice d'un myélome dont l'enrichissement est encore très partiel.

- Bilan hépatique :
  - Tymol : 20
  - Hanger : +++
  - Gros : 1,2
  - Cholestérol : 1,40
  - Taux de prothrombine

TRAITEMENT :
- Médrol : 3 cp/J

EVOLUTION :
La 10.2.I970 :
Fièvre persiste à 39
Poids stationnaire
Bilan biologique :
VS : 88
FN : GR : 3.000.000
GB : 5.400
Plaquettes : 110.000
Fibrine : 6,7

- Bilan radiologique : thorax et crane, pas de lésion évidente.

Le I6.3.I970 -
persistance hyperthermie : 39
examen clinique : négatif
plus de dysurie

- Electrophorèse :
protéines totales sériques: 8I/I000 ml
albumines : 49
globulines :
- Alpha 1 : 1,5
- Beta : 6,5
- Gamma : 37

- Myélogramme : moelle sensiblement normale. Plasmocytose faible (5 %) n'autorisant pas un dyagnostic de myélome, malgré de discrètes stypies cellulaires.

- Traitement : test thérapeutique avec cyclophosphamide en perfusion 400 mg un jour sur deux.

- Résultat : Hypertermie descend à 37,5
V.S. : passe de 88 à 6I
Perte de 1 kg en un mois.

- Traitement d'entretien : Mérophan : 1 cv/J pendant 7 jours.
- La température remonte à 39,5,
- Reprise de la cyclophosphamide par voie IV,
- Chute de la température,
- Actuellement cyclophosphamide en comprimés tous les jours.

CONCLUSION :

Dysglobulinémie avec une infiltration plasmocytaire modérée.

L'hypertermie est le signe clinique le plus important. Il n'y a pas d'atteinte osseuse. Maladie de Kahler de type IgG très sensible au cyclophosphamide.

OBSERVATION N° 5

BUS ... Hélène, née le 20.2.1912.
adressée le 11.9.1965 pour cobalto-thérapie.

ANTECEDENTS :

Thyphoïde à 12 ans
Intervention pour prolapsus utérin.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

En décembre 1964 névralgie cervico brachiale avec irradiation CS gauche.

Douleurs continues qui vont en progressant et à prédominance nocturne, accompagnées de parasthésies à type de fourmillements.

En même temps altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement de 2 kgs en deux mois.

Pas de toux, pas de dyspnée.

Au cours d'une hospitalisation :

- opacité de l'apex gauche,
- transit gastro-duodénal : normal,
- anémie à 3.350.000
- biopsie ganglionnaire sus claviculaire gauche : aspect de réticulo-sarcome.

EXAMEN CLINIQUE :

- assez bon état général,
- poumon : murmure vésiculaire présent dans les deux champs, sauf au sommet gauche,
- coeur : régulier, bien frappé, pouls à 90 sec,
- abdomen : souple R.A.S.,
- système nerveux : R.A.S. pas de troubles déficitaires, moteur ou sensitif au membre supérieur gauche.

Début d'une radiothérapie au cobalt immédiatement à titre antalgique.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- examen O.R.L. :.Hypopharynx et larynx normaux.
- Bilan radiologique :
  - crane : petites géodes sur le profil,
  - Côtes : granité de la trame osseuse. Apparition de petits nodules,
  - Bassin et fémurs normaux.
- Lymphographie des membres supérieur et inférieur gauche :
  - Richesse lymphatique (voies et vaisseaux) mais normaux.
- Bilan anatomo-pathologique : (I8.9.I965)
  - Biopsie des bronches sous bronchoscopie : pas de cellules néoplasique,
  - Biopsie ganglions sus claviculaire : envahissement massif par des plages néoplasiques dont l'aspect indique un réticule sarcome avec nette tendance plasmocytaire de certains éléments. En conclusion réticulo-plasmocytosarcome.
- Myélogramme : territoires médullaires aplasiques : infiltration plasmocytaire anormale.
- Bilan biologique :
  - Electrophorèse du sérum (I4.9.I965)
    - Protides totaux : 88/I000 ml
    - Albumines : 42 %
    - Globulines :
      - Alpha 1 : 4 %
      - Alpha 2 : 6 %
      - Beta : 8 %
      - Paraprotéine et gamma : 39 %

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma et masquant la gamma globuline normale.

- Immunoélectrophorèse :
  - Dysglobulinémie de type gamma G.
- Electrophorèse en gel d'amidon du sérum :
  - Hétérogénéité à 5 constituants type gamma G.
  - Test de Sia : négatif,
  - Bilan hématologique :
    - V.S. : 37
    - F.N. : GR : 4.000.000
      BB : 4.200
      Plaquette : I60.000
      Un myélocyte

- Bilan hépatique :
  - Hanger : +
  - Gros : 1,8
  - Cholestérol : 1,90
  - Taux de prothrombine : 85 %

  - Scintigraphie hépatique : foie volumineux dont une grande partie ne présente qu'un faible pouvoir de fixation.

- Bilan rénal :
  - R.A.S. urée : 0,27

TRAITEMENT :

- Anabolisant,
- Corticothérapie : 20 mg/J,
- Radiothérapie : creux sus-claviculaire gauche : 5850.R. zone hilaire gauche : 5000 R/Peau
- Traitement d'entretien :
  cyclophosphamide : 100 mg/24 h per os,
  anabolisant,
  corticoide : 20 mg/J,
  calcium et stérogyl.

EVOLUTION :

Le IO.I.I966 :

- Electrophorèse du sérum :
  - Protides totaux : 85 gr/IOOO,
  - Albumines : 60,
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 3
    - Alpha 2 : 6,5
    - Beta : 9,5
    - Paraprotéine : 31

Paraprotéine migrant en position gamma.

- Scintilgraphie hépatique : image identique à la précédente.
- Myélogramme : forte hypoplasie médullaire avec atteinte prédominente des lignées granuleuses et mégacaryocytaire : plasmocytes anormaux peu nombreux.
- Bilan sanguin :
  - V.S. : 34
  - F.N. : GR : 3.000.000
    GB : 2.900

- Le 4.5.I966 :
  - douleurs de la hanche gauche,
  - radio : géodes au niveau du grand trochanter gauche; remaniement sus cotyloidien du même côté; ensemble du squelette décalcifié.
    début d'un tassement L3 L4

- Cobalto-thérapie entreprise sur les vertèbres (I800.R) qui fait rétrocéder la douleur mais que la formule blanche (I900 GR), oblige d'arrêter à 2800 R sur la hanche. Il en est de même pour le cyclophosphamide.

- Myélogramme : infiltration plasmocytaire anormal, caractéristique d'une myélome plasmocytaire : forte hypoplasie des lignées myéloides normales.

- Electrophrorèse du sérum :
  - diminution des protides totaux:6I gr/I000
  - albumines : 52 %
  - globulines :
    - alpha 1 : 3
    - alpha 2 : 5,5
    - beta : 11,5
    - Paraprotéine et gamma : 28

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 43
  - F.N. : GR : 3.900.000
    GB : I.700
    Plaquettes : I70.000

- 2I.II.I966 :
  - Bilan osseux : décalcification d'ensemble,
    tassement de D.I2,
    le pédicule gauche de D 8 n'est plus visible,
    géodes importantes de la voute cranienne.
  - La malade se plaint de rachialgies diffuses,
  - Anémie (GR : 3.000.000),
    (GB : 2.850)
  - Asthénie : V.S. : I50
  - Radiothérapie conventionnel jusqu'à I.800 R au niveau de D.8.
  - La formule blanche ainsi que l'anémie légèrement restaurées par le traitement sympomatique (transfusions, leuco 4, corticothérapie) permet la reprise d'une chimiothérapie légère : melphalan 2 mg/3 fois par semaine qui apporte une diminution des douleurs.

Le 25.12.1966 :
Décès de la malade âgée de 54 ans au cours d'un épisode d'hyperthermie difficilement réductible, accompagné d'un état confus onirique avec agitation.

CONCLUSION :

Association de deux pathologies : réticule sarcome ayant une traduction ganglionnaire et maladie de Kalher pour laquelle on trouve un infiltrat plasmocytaire de la moelle avec des plasmocytes anormaux et une dysglobulinémie IgG. Apparition tardive deux ans après le début des symptômes de lesions osseuses qui coïncident avec une reprise évolutive rapide de la maladie.

OBSERVATION N° 6

COM..... Edouard né le 3.II.1891
vient le 16.6.1969 âgé de 78 ans pour radiothérapie.

ANTECEDENTS :
- congestion pulmonaire en 1948,
- accident de travail à l'âge de 40 ans : fractures de côtes gauches,

HISTOIRE DE LA MALADIE :
- Myélome avec ostéolyse importante de l'axis. A déjà reçu une thérapeutique : corticoïde et malphalan. Vient pour une irradiation de l'axis. Aucun trouble neurologique mais raideur du cou.

EXAMEN CLINIQUE :
Ne met rien en évidence.
- pas de signes neurologiques en foyer,
- diminution de la rotation de la tête sur le tronc : maintient proconsulaire,
- d'autre part R.A.S.

EXAMENS PARACLINIQUE :
- Bilan radiologique osseux :
  - crane et rachis : tassement de D.7 et à un moindre degré de D.9 et de D.5 : présence de quelques lacunes de la voute cranienne.
  - radio de l'atlas et de l'axis : remaniement de la structure de l'axis à préciser par tomographies.
  - les tomographies de l'axis : montrent un tassement de la partie droite de l'axis qui semble se recalcifier.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales sériques : 82 gr/IOOO ml
  - Albumines : 43,1 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 4,5
    - Alpha 2 : 7,5
    - Bèta : 4,9
    - Gamma : 39,8

Présence d'une globuline surnuméraire migrant en position bèta et gamma.

- Myélogramme :
  - Moëlle très hypoplasique : présence de quelques plasmocytes immatures sans atypies majeures, permettant de suspecter un myélome, sans pouvoir l'affirmer avec certitude.

- Immunoélectrophorèse :

L'IgG présente un arc de précipitation très anormal dans sa partie antérieure correspondant au niveau des fractions bèta lentes.

L'IgA et IgM sont mal différenciées.

- Bilan hépatique :
  - Hanger : négatif
  - Gros : supérieur à 2
  - Thymol : 2
  - Cholestérol : 2,20
  - Taux de prothrombine : 82 %

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,62
  - Protéinurie : néant
  - pas de d'hématurie ni de leucocyturie microscopique.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 20
  - F.N. : GR : 4.750.000
    GB : 7.IOO
    Plaquettes : 345.000

TRAITEMENT :

Radiothérapie : 3000 R/t en séance de 200 h sur rachis cervical de C1 à C5,

Chimiothérapie : Melphalan : 2 mg tous les jours,

Corticothérapie : 20 mg par jour,

Vitaminothérapie.

EVOLUTION :

Le 4.8.1969 :

- le malade se plaint de douleurs dorso-lombaires,
- radio :
  - Rachis lombo sacré :
    - arthrose importante avec mutation calcique,
    - tassement du plateau supérieur de L1 de type ostéomalacique,
    - L1 est suspect sans qu'on puisse confirmer l'ostéolyse.
  - Rachis dorsal :
    - tassement de D7 : aspect comparable au cliché précédent.

- Traitement :
  - Chimiothérapie : Alkéran remplacé par cyclophosphamide : 50 mg/J.
  - Corticoides : 20 mg/J.
  - Calcium et vitaminothérapie,
  - Radiothérapie : cobalt sur D7: 5.000 R.
- Disparition rapide des douleurs dorso-lombaires.

Le 1.10.1969 :

- Réaparition des douleurs dorso-lombaires,
- Fébrile : 37,9,
- Radio-osseuse :
  - Colonne lombo sacré : arthrose importante,
  - Tassement important du plateau supérieur de L1 avec flou,
  - Nette évolution par rapport à la radio précédente,
  - l'ostéolyse est confirmé,
  - aspect biconcave de L3 d'ordre ostéomalacique.

- <u>Electrophorèse du sérum</u> :
  - Protéines totales sériques : 65 gr/1000 ml,
  - Albumines : 50 %,
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 5,7
    - Alpha 2 : 10,8
    - Bèta : 7,8
    - Paraprotéine : 17,6
    - Gamma : 8,2

Présence d'une paraprotéine migrant entre les bètas et les gammas globulines.

- Bilan sanguin :
  - V.S. 56
  - F.N. : GR : 3.700.000
    GB : 3.I00
    Plaquettes : 200.000
    Fibrine : 3,8
- Traitement :
  - Cobalt sur L1 : 5000 R,
  - Chimiothérapie : cyclophosphamide:5 mg/J
  - Vitaminothérapie,
  - Corticothérapie : 20 mg/j.

Le malade rentre à son domicile : bon état général plus de douleurs, disparition de la température, la formule blanche est à 5000.

Le 9.I.I970 : consultation :
- Asthénique, anorexique,
- Hyperthermie vespérale
- Apparition de nodules cutanés à la face externe des deux bras, d'un centimetre et demi de diamètre. Pas de douleur à la mobilité des membres; par contre douleurs cervice brachiales bilatérales.
- Blocage du cou,
- Pas d'adénopathies, foie et rate dans leurs limites,
- Traitement : augmentation du cyclophosphamide : 100 mg/J. arrêt du cobalt.

Le 10.3.I970 :
- Bon état général, pas de douleurs, pas d'hyperthermie .

CONCLUSION :

Maladie de Kahler, type IgG dominée par des signes osseux qui, situés au niveau du rachis cervical prennent une dimension particulière. Dysglobulinémie nette avec infiltration plasmocytaire modérée de la moelle. Réponse assez bonne à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Présence de nodules dermiques de perméation.

OBSERVATION N° 7

COR ... Elza, née le 4.9.I9I2
Consultation au Centre le I5.IO.I967, âgée de 55 ans pour bilan thyroidien : goitre.

ANTECEDENTS :
- collatéraux : R.A.S. aucun goitre dans la famille.
- personnels :
  - réglée à 14 ans. Ménopause à 49 ans,
  - paludisme à 10 ans (vivait au Maroc)
  - ablation d'un fibrome à 39 ans,
  - tuberculose pulmonaire à 42 ans; traitée en sanatorium,
  - zona ophtalmique en I966,
  - dépression nerveuse depuis la mén.
  - pas d'enfants : quatre fausses couches provoquées.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
- dépressions fréquentes : anxiété de fond, insomnies,
- perte de 2 kgs : asthénie importante,
- frilosité : hyperthermie vespérale à 38,
- douleurs diffuses dorso lombaire.

EXAMEN CLINIQUE :
- malade très anxieuse,
- paresthesie du rebord cubital des deux mains,
- foie débordant largement,
- rate percutable,
- ganglions axillaires et inguinaux présents,
- hémorroïdes externes,
- goitre de consistance homogène.

EXAMENS PARACLINIQUE :
- Bilan tyrodien :
  - L I3I : état eutyrodien,
  - PBI : 7,9 microgrammes /100 ml,
  - réflexogramme achiléen : 380 ms,
  - scintigraphie : image de thyroide normale,
  - cholestérol : 2,85
  - métabolisme de base augmenté de 30 % (sous nembutal).
- La V.S. est très accélérée : 60 mm/

- Radio :
  - pulmonaire : petit nodule du lobe supérieur gauche; par contre image lytique à l'emporte pièce de l'arc postérieur de la quatrième côte gauche. Atteinte de l'apophyse transverse droite de la première dorsale.
  - crane : image méta statique pariéto temporale à bords irréguliers,
  - par ailleurs, bilan osseux normal.

- Electrophorèse du sérum : I3.II.I967
  - Protéines totales : 83 gr/I.000
  - Albumines : 38 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 4
    - Alpha 2 : I2,5
    - Bèta : 11,5
    - Gamma : 34

Albumines diminuées : présence d'une paraprotéine anormale migrant en position gamma.

- Myélogramme :

Presence d'une forte proportion de plasmocytes anormaux caractéristiques d'un myélome plasmocytaire.

- Immunoélectrophorèse :

Fraction de gamma globuline énorme qui ne commence à se préciser qu'à la dilution du 1/4. Augmentation de la Bc sidérophiline. Pas d'augmentation de la B2M globuline, ni de la B2A globuline. En conclusion, il s'agit d'une forme anormale de protéine située dans les gammas globulines.

- Bilan rénal :
  - Hrée : 0,45
  - Albuminurie : 0,80. Pas de Bence Jones
  - Pas d'hématurie, ni de leucocyturie microscopique.

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,85
  - Taux de prothrombine : 94 %
  - Thymol : 8
  - Hanger : négatif
  - Gros : 3

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 58
  - F.N. : GR : 4.300.000
    GB : I0.I00 (un plasmocyte)
    Plaquettes : 280.000
    Fibrine : 3,50

TRAITEMENT :
- Melphalan en cure discontinu : 240 mg/2 mois
- Corticothérapie : 15 mg/J
- Vitaminothérapie
- Anabolisant.

EVOLUTION :
Le 8.3.I968 :
- Sous traitement :
  - amélioration de la V.S. qui passe de 50 à 18,
  - diminution de la paraprotéine,
  - disparition des douleurs dorso-lombaires mais asthénie.

- Electrophorèse du sérum :	8.3.68	3.4.68	I5.8.68
- Protéines totales :	8I gr	79 gr	73 gr
- Albumines :	59,1.	49,2	
- Globulines :			
- Alpha 1 :	5,8	6,2	4,2
- Alpha 2 :	9,9	10	8,4
- Bèta :	8,7	10,7	9,5
- Gamma :	16,5	23,9	18,9

Présence dans ces trois électrophorèses d'une paraprotéine migrant en position gamma.

- Bilan osseux : aucun changement
- Bilan sanguin :
  - F.N. : GR : 4.300.000
    GB : 6.200
    Plaquettes :200.000
    Fibrine : 3,2
- Traitement :
  - 400 mg de cyclophosphamide IM. tous les I5 jours,
  - diminution de la corticothérapie qui fait résurgir les troubles psychiques de type dépressif nécessitant l'adjonction de thymoanaleptique et d'anxiolytique,
  - subfébrile.

Le 3.8.I968 :

- Douleurs localisées à la tête humérale gauche irradiant dans le bras et la main depuis plusieurs jours. Le matin, même après effort minime, douleurs aigües du bras gauche avec impotence complète.
- Radio du membre supérieur gauche : fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus gauche avec angulation et engrénement partiel : fracture pathologique.
- Traitement : réduction et contention. Radiothérapie : 400 R sur le foyer de fracture.

Le 4.I0.I968 :

- Radio : cal en bonne voie : trait de fracture moins visible.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protides totaux : 67 gr/I.000
  - Albumines :
    - Alpha 1 : 5,4
    - Alpha 2 : 10,1
    - Bèta : 11,7
    - Gamma : 19

Présence d'une paraprotéine en position gamma.

Le 26.I0.I968 :

- Apparition de nodules de perméation multiples au niveau de l'avant-bras gauche, du sein gauche, et du coude gauche.
- Biopsie d'un nodule siégeant au coude : aspect de plasmocyto-sarcome sur les étalements.
- Traitement : reprise du melphalan
  corticothérapie
  radiothérapie:I.200 R sur le coude et l'avant bras gauche

Le I3.II.I968 :

- Apparition de nouveaux nodules : sur la paroi de l'abdomen au dessus de la crête iliaque droite, sur le thorax, etc..
- On continue le même traitement.

Le 23.I2.I968 :

- Régression partielle sous traitement des nodules cutanés.
- Mammographie seule le noyau inferieur du sein gauche est visible.

Le 23.I2.I968 :

- Reprise de l'évolution des nodules qui ne réagissent qu'à la radiothérapie.
- Ponction biopsie du nodule du sein gauche : nombreux plasmocytes immatures anormaux.
- Bilan sanguin :
  - V.S. : 40
  - F.N. : GR : 4.500.000
    GB : 2.300
    Plaquettes : I80.000
    Fibrine : 6,7

Le 8.I.I969 :

- Présence de nodules cutanés sur tout le corps,
- Douleurs du pied droit,
- Radio du pied droit : lacune de la base du premier métatarsien : décalcification du tarse,
- Traitement : Melphalan : 12 mg/J pendant 7 j.

Le 17.I.I969 :

- Malade, de nouveau très déprimée,
- Le sein gauche a reçu à ce jour 3.000 R ses nodules ont regressés,
- Les autres nodules ne régressent pas; quelques unes atteignent la taille d'un oeuf. Seul celui qui siège à la hanche droite est douloureux,
- Traitement : cyclophosphamide IM: 200 mg/J un jour/2.

Le I2.2.I969 :

- Dans la nuit hématèmèse de myenne abondance :
  - Barre de l'épigastre sans irradiation,
  - Gros foie douloureux débordant de quatre travers de doigts,
- Apparition dans les jours qui suivent :
  - D'une température à 38,7
  - D'un ictère cutané, muqueux de rétention.

- Bilan sanguin :
  - V.S. 110
  - F.N. GR : 3.200.000
    GB : 1.200
    Plaquettes : I20.000

- Bilan hépatique :
  - Bilirubine directe : 15 mg; indirecte: 3
  - Thymol : 8
  - Hanger : +
  - Gros : supérieur à 2
  - Taux de prothrombine : 78 %
  - Cholestérol : 1,90
  - Transaminases : S.G.O.T. : 85 uf
    S.G.P.T. : 230 uf

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales sériques : 65 gr/I.000
  - Albumines : 57,3
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 5
    - Alpha 2 : I2,4
    - Bèta : 7,9
    - Gamma : 17,4

Paraprotéine masquant le gamma globuline.

Les nodules ne vont cesser d'augmenter et atteindront très rapidement, une semaine après, la taille d'une orange.
Décès de la malade le 10.3.I969 des suites de son ictère.

CONCLUSION :

Maladie de Kahler, type IgG de découverte systématique : ostéolyse d'une côte vue à radio du poumon. La symptomatologie est complète avec la dysglobulinémie et l'infiltration plasmocytaire, de la moelle avec présence de plasmocytes immaturés. L'évolution est caractérisée par la sensibilité du taux des gammas globulines au traitement sans disparition de la paraprotéine. Apparition de nodules de perméations disséminés entrainant par une de leur losalisation, un ictère rétentionnel mortel.

OBSERVATION N° 8

COR... Fernande, née le 28.8.1918
Hospitalisation le 24.2.1968, âgée de 50 ans pour cirrhose avec ictère et diabète sucré.

ANTECEDENTS :
- Réglée à 11 ans. Cycles réguliers. Ménopause depuis quelques mois,
- 22 ans : ictère,
- Diabète sucré découvert pour la première fois en 1965 à la suite d'un examen systématique : glycémie : 2,16
- Pas d'antécédents chirurgicaux.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
- Intoxication éthylique chronique,
- Asthénie depuis quelques jours,
- Volumineux œdèmes des membres inférieurs.

EXAMEN CLINIQUE :
- Malade asthénique ; subictérique,
- Neuro : R.A.S.
- Pleuro pulmonaire: R.A.S.
- Cardio vasculaire : R.A.S. Ulcère variqueux depuis 3 semaines,
- Digestif : - pas de dysphagies ,
  - constipation chronique,
  - selles non décolorées,
  - hépatomégalie : bord lisse et tranchant , 3 travers de doigts en dehors du grill costal,
  - ascite. Circulation collatérale importante.
- Uro génital : oligurie.

- Traitement entrepris à son entrée :
  - Réequilibration hydro électrolytique,
  - Sulfamides hypoglycémiant,
  - Corticoides,
  - Diurétiques,
  - Protecteurs hépatique : acides aminés.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- Bilan sanguin :
  - V.S. 116 - FN : GR : 3.400.000
    . GB : 4.700 (1 plasmocyte)

- Myélogramme : importante infiltration lymphoplasmocytaire tout à fait en faveur d'une maladie de Waldenström. Hypoplasie de la lignée granuleuse.

- Electrophorèse du sérum :
  - Taux de protéines totales : 70 gr/I000
  - Albumines : 20,6 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 3,3
    - Alpha 2 : 5,3
    - Bèta : 7,2
    - Paraprotéine et gamma : 63,6

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma.

- Immunoélectrophorèse :
  - Iga et IgG en position normale. Grosse précipitation au niveau des IgM. Dysimmunoglobulinémie de type IgM.

- Lymphographie :
  - Clichés précoces : on remarque la richesse des voies lymphatiques pelviennes, d'autant plus remarquable qu'il n'y a pas de blocage lymphatique.
  - Clichés tardifs ; les ganglions sont nombreux mais dans l'ensemble d'un volume normal sauf au niveau de la région latéro-aortique droite où certains sont nettement hypertrophiés, sans imagelacunaire. Il existe certainement un processus pathologique à ce niveau.

- Bilan osseux :
  - Crâne, fémurs, jambes, mains : pas de géodes.

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,24
  - Albuminurie : traces. Pas de Bence Jones
  - Pas de leucocyturie ni d'hématurie microscopique.

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,20
  - Taux de prothrombine : 42 % Thrombo-élastogramme normal

- Tests hépatiques :
  - Thymol : 56°
  - Gros : 7
  - Céphalines cholestérol : ++
  - BSP : 15 mm : 70 %
    45 mm : 35 %
    90 mm : 20 %
  - Bilirubine directe : 29
    indirecte : 7

TRAITEMENT :
- Corticoïde : 20 mg/J
- Chlorambucil : 3 cd/J

EVOLUTION :

Le 23.4.1969 :
- Deuxième hospitalisation :
  - Coma hépatique intoxication éthylique persistante depuis sa sortie du service,
  - Diabète mal suivi et mal équilibré,
  - Glycémie : 2 gr
  - Hypokaliémie : très importante : 1,7 méq.
  - Hypernatrémie.
- Examen :
  - Malade en coma vigile,
  - Ictère cutanée muqueux. Bilirubine direct 47
  - Foie énorme, dur, douloureux, au palper.

Sous réanimation intense, cette malade reprenait co conscience et alors que son bilan biologique était en voie d'amélioration; elle décédait le 16.5.1969 d'hémorragie digestive avec moelena important, irrécupérable.

CONCLUSION :

Association de deux pathologies, insuffisance hépatique et macro-globulémie de Waldenström. La symptomatologie hépatique va guider le pronostic et l'évolution. Il est indéniable que la maladie de Waldenström est venu accélérer l'évolution en accentuant le syndrôme hémorragique entretenu par l'insuffisance hépatique.

OBSERVATION N° 9

DRA... François, né le 23.7.1906

entré dans le service le 17.9.1965, âgé de 59 ans pour douleurs cervicales et scapulaire gauche chez un myélome connu et traité.

ANTECEDENTS :

- Opéré d'hernie inguinale qui a récidivé en 1950
- HTA - Diabète

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Fracture spontanée de côte il y a trois mois. Depuis vives douleurs dans le thorax. Il s'y ajoute depuis 15 jours des douleurs cervicales ainsi qu'une douleur de l'épaule gauche.

EXAMEN CLINIQUE :

- Malade pâle, subfébrile : 37,8
- Cardio vasculaire R.A.S.
- Digestif : diminution de l'appétit
- Urinaire R.A.S.
- Système nerveux : cervico brachialgie : paresthésies nocturne des membres supérieurs à type fourmillement.

EXAMEN PARACLINIQUE :

- Bilan radio :
  - crâne : géodes importantes dans les 3/4 antérieur du crâne,
  - Rachis cervical : lyse de C6,
  - Rachis dorsal : tassement D5 D6,
  - Rachis lombaire : lyse du corps de L4.

- Myélogramme :
  - Hypoplasie myéloide globale modérée. Infiltration cellulaire anormale, malgré l'existence d'une forte proportion de plasmocytes souvent immatures, l'absence d'atypies de ces éléments et la coesistence de cellules lymphocytoïdes ainsi que de cellules lympho-réticulaires typiques sont en faveur d'une maladie de Waldenström plutôt que d'un myélome plasmocytaire.

- Electrophorèse du sérum : 20.9.1965
  - Protites totaux : 75 gr/I.000
  - Albumines : 50 %
  - Globulines : Alpha 1 : 3,2
    Alpha 2 : 7,3
    Bèta : 11,2
    Paraproteine ; 18,6
    Gamma : 10,9

Présence d'un pic migrant en avant de la gamma globuline normale.

- Réaction de Sia très faiblement positive.

- Electrophorèse du sérum en gel d'amidon
  - petites bandes mobiles en gel d'amidon,
  - diminution des gammas globulines normales.

- Immunoélectrophorèse :
  Il s'agit d'une dysglobulinémie de typ IgG évoquant un myélome.

- Bilan urinaire :
  - Urée : 0,42
  - Albuminurie : traces
  - Bence Jones : négatif

- Bilan hepatique :
  - Cholestérol : 2,80
  - Taux de prothrombine : 88 %
  - Tests hépatiques : - Thymol : 12
    - Hanger : +
    - Gros : 1,2

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 48
  - F.N. : GR : 4.370.000
    GB : 4.300
    Plaquettes : 230.000
    Fibrine : 8 gr

TRAITEMENT :

- Cortocoïde : 15 mg
- Melphalan : 4 mg/J
- Anabolisant

EVOLUTION :

Malade décédé le 26.9.I965; baisse très rapide de l'état général. Un collier d'officier n'a pu empêcher un accident du niveau de sa colonne cervicale.

CONCLUSION :

Maladie de Kahler à IgG vue au stade terminal : sympthomatologie complète, avec infiltration nodullaire mixte lymphoplasmocylaire. Evolution rapidement mortelle avant tout traitement du fait de la localisation des lésions osseuses : colonne cervicale.

OBSERVATION N° IO

DRO ... Marguerite, née le I7.I.I897

Première consultation au centre le 5.6.I969, âgée de 72 ans pour bilan hépatique.

ANTECEDENTS :

- Ictère à l'âge de cinq ans,
- Tuberculose pulmonaire traitée en I950 durant 4 mois,
- Pleurésie tuberculeuse en I960,
- Intervention pour hernie inguinale bilatérale en avril I968,
- Température vespérale depuis mars I968(38°),
- Glaucome chronique,
- Radio pratiquées par son médecin traitant pour trouble digestifs :
  - transit gastro duodenal: hernie hiatale
  - lavement baryté : diverticulose sigmoidienne.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Découverte d'une hépatomégalie importante associée à une V.S. très accélérée. Envoyée par son médecin traitant pour complément d'investigations.

EXAMENS CLINIQUES :

- Cardio vasculaire : R.A.S.
- Pulmonaire : R.A.S.
- Digestif :
  - dyspepsie à type de ballonnements post prandiaux,
  - nausées fréquentes sans vomissements,
  - volumineuse hépatomégalie, dure, pas de nodules palpables, peu douloureuse,
  - abdomen souple,
  - adenopathie inguinale droite.

EXAMENS PA RACLINIQUE :

- Scintigraphie hépatique :
  La masse hepatique est considérablement augmentée de volume et comporte des images lacunaires.

- Ponction biopsie du foie :
  L'examen anatomo pathologique conclue à l'amylose hépatique.

- Ponction d'un ganglion inguinal :
  Absence de cellules anormales.

  On poursuit les investigations par appareil.

- Appareil respiratoire :
  - Radio pulmonaire : lésions calcifiées. Pas d'image évolutive visible,
  - Examens de crachats et culture : absence de bacilles de Koch.

- Appareil reinal :
  - U.I.V. La sécrétion rénale est normale. L'aorte est déroulée et scoliotique. Déviation de l'uretère gauche à son origine. Calice droit supérieur dilaté,
  - Scintigraphie : on voit sur l'image du rein gauche une encoche dans le bord supéro externe. Le pôle inférieur paraît également atteint,
  - Recherche de B.K. dans les urines négatives,
  - Culot-minute : leucocyturie minute à 6.000,
  - Urée : 0,30
  - Albuminurie : 0,20. Pas de Bence Jones.

- Vésicule biliaire :
  - Cholécystographie : bonne opacification de la vésicule qui est volumineuse, se vide lentement. Le cholédoque est dilaté. Il semble exister une lithiase, mais elle est difficile à affirmer du fait de la présence de gaz intestinaux superposés.

- Rate :
  - Scintigraphie splénique : la rate est envahie par un processus pathologique.

- Digestif :
  - Lavement baryté : dolicho mégacolon. Diverticules sigmoidiens. Pas de lésions organiques. visibles.

- Myélogramme :
  - Lympho plasmocytose modérée (plasmocytes 10 %, lymphocytes 10 %)

    Sans atypie cellulaire caractéristique d'un myélome, ni d'une maladie de Waldenström.

- Radio du squelette :
  - Quelques lésions d'arthrose, pas d'image de malignité visible.

- Recherche de cellules de Hargraves sur caillot : négative.

- Recherche du facteur antinucléaire de Hazerick (test de Hyland) négatif.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales sériques : 67 gr/I.000
  - Albumines : 59
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 4,4
    - Alpha 2 : 6,1
    - Bèta : 11,8
    - Gamma : 19,6

Le pic protéinaque migrant en position gamma est une paraproteine qui masque les gammas globulines normales mais diminuées.

- Immunoélectrophorèse :
  - Les fractions albumines alpha 1, alpha 2, et bèta sont normales,
  - Au niveau des immunoglobulines IgA et IgM ne sont pas modifiés, par contre IgG est notablement élargie et présente une altération antigénique.

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,70
  - Taux de prothrombine : 7I %
  - Tests hépatiques : thymol : 11°
    hanger : +
    gros : 1,8
  - Transaminases : S.G.O.T. : 15 uf.
    S.G.P.T. : 10 uf
  - Bilirubine : directe : 5
    indirecte : 3

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 36
  - F.N. : GR : 4.000.000
    GB : 7.800
    Plaquettes : I90.000
    Fibrine : 3,2

EVOLUTION :
- Hyperthermie persistante : 38,5
- Amaigrissement important (6 kilogs)
- Asthénie, anorexie.

TRAITEMENT :
Tétracycline
Anabolisant

CONCLUSION :

Dysglobulinémie associée à une amylose.

Antécédents de tuberculose pulmonaire évoluant sur 17 ans. La discussion étiopathologique peut se faire sur le primum movens de cette affection. La dysglobulinemie et l'amylose sont-elles des manifestations secondaires à la tuberculose ? Cette dernière étant indépendante; l'amylose est-elle secondaire à la dysglobulinémie dont l'origine Kahlérienne n'est pas prouvée ? L'évolution seule le précisera. (La dysglobulinémie pourrait être secondaire à une amylose primitive, mais celle-ci n'aurait pas les localisation hépato-splénique rencontrées ici).

OBSERVATION N° 11

GAL .... Joseph, né le 3.3.I906

entré dans le service le 24.I.I96I, âgé de 55 ans, envoyé par le service de neurologie pour investigations.

ANTECEDENTS :

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Depuis 6 mois douleurs de la région lombaire avec irradiation dans les membres inférieurs.

EXAMEN CLINIQUE :

Ne met rien en évidence si ce n'est : amaigrissement de 2 kgs en 2 mois - asthénie - fébricule : 37,5.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- Bilan radiologique :
  - Crans : nombreuses images d'ostéolyse disséminées au niveau de la voûte et de la base du crane.
  - Thorax : Lyse du col de l'omoplate droite, géodes au niveau des deux clavicules. Lyse de la partie moyenne de la cinquième cette gauche.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales : 131,40 gr/1.000 (hyperprotidémie)
  - Albumines : 40 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 3,5
    - Alpha 2 : 4,8
    - Bèta : 11,3
    - Gamma : 4I,4

Présense d'une paraproteine migrant en position gamma.

- Immunoélectrophorèse :
  - IgA et IgM : normales
  - IgG très augmentée
  - Conclusion : dysimmunoglobulinémie de type IgG

- Myélogramme :
  - Nette prédominence des éléments de la série plasmocytaire de formes et de tailles variables avec asynchronisme de maturation.

Moelle en faveur d'un myélome de type Kahler.

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,I0
  - Taux de prothrombine : 70 %

- Tests hépatiques :
  - Thymol : 11
  - Hanger : +
  - Gros : 2

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,50
  - Albuminurie : 0,5. Pas de Bence Jones.

- Bilan sanguin :
  - Viscosité sanguine : 4,2
  - V.S. : I48
  - F.N. : GR : 3.100.000
    BB : 6.000
    Plaquettes : I00.000
  - Phosphatases : alcalines : 4,9 u. Robert.
    acides : 5,2 u. Pumel.

TRAITEMENT :

- Melphalan : 6 mg/j. pendant une semaine puis 4 mg/l
- Corticoide : 20 mg/j
- Anabolisant et calcium.

EVOLUTION :

- Le traitement et le repos améliorent les signes fonctionnels et la symptomatologie algique.
- Le Melphalan est stoppé après 2 mois de traitement en raison d'une leucopénie à 2.000.
- Reprise du traitement après réapparition des douleurs osseuses : réponse favorable au traitement.

Le 8.7.I96I :

Le malade ayant changé de département ne s'est pas présenté à la consultation et depuis est perdu de vue.

CONCLUSION :

Dysimmunoglobulinémie de type IgG. Découverte par des douleurs osseuses.

Symptomatologie complète. Signes fonctionnels sensibles à la thérapeutique.

OBSERVATION N° I2

GAZ%.... Sylvius, né le 7.4.I899.

entré dans le service le 24.II.I967, âgé de 69 ans pour investigations à la suite d'une fracture pathologique.

ANTECEDENTS :

- Bronchite chronique,
- Hernie inguinale droite opérée en I950.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- I965 - ablation d'une tumeur sternale suivie de radiothérapie, anatomo pathologie. :hémato-sarcome
- I967 - en mai, troubles visuels ; traités par Dedyl.
  en septembre, douleurs flanc gauche et hanche gauche,
  radiothérapie du rachis lombaire.
  en octobre : fracture sous trochantérienne droite opérée par ostéosynthèse.

EXAMEN CLINIQUE :

- Impotence : douleurs lombaires irradiant dans les deux M.I.
- Neuro : réflexes présents aux deux M.I. et M.S. pas de Babinski,
- Crémastériens et cutanés abdominaux : R.A.S. déficit de la force musculaire de la jambe droite.
- Digestif : amaigrissement de 5 kgs en 2 mois
  foie : R.A.S.
  Rate : non palpable
- Cardiovasculaire : T.A. : I5/9
  Poul : 80 s
  quelques précordialgies.
- R.A.S. d'autre part.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- Bilan osseux :
  - Crane : images géodiques multiples de type ostéclytique.
  - Rachis cervical et dorsal : mêmes images au niveau de 03, de DIO et de DII. Le pédicule de la 12& dorsale est suspect.
  - Rachis lombaire : R.A.S.
  - Bassin et sacrum : sacrum fortement remanié. Images géodiques au niveau de la région trochantérienne fracturé et le long de la diaphyse sous jacente images de même type du côté gauche.

- Thorax : microgéodes disphysaires humérales droites.

- Myélogramme :

- Moelle hypoplasique. Plasmocytes rares. Présence de quelques éléments réticulaires immatures, mais cytologiquement peu atypiques.

- Electrophorèse du sérum :

- Protides sériques totaux : 82 gr:I.000 ml.
- Albumines : 27,8
- Globulines :
  - Alpha 1 : 4,6
  - Alpha 2 : 7,3
  - bèta : 7,3
  - paraproteines et gamma : 53

Présence d'un pic migrant en position gamma.

- Immunoélectrophorèse :

- Gamma globuline : existence d'une fraction hypertrophiée pouvant correspondre à un processus myélomateux. Pas d'augmentation de la Bèta 2 A et Bets 2M globulines.
  Augmentation des haptoglobines.

Conclusion : Dysimmunoglobulinémie de type IgG

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,70
  - Taux de prothrombine : 52 %
  - Tests hépatiques : Hanger : +
    Gros : 0,2
    Mac Lagan : 3°

- Bilan rénal :
  - Azométie : 0,3I
  - Albuminurie : traces Bence Jones négatif
  - Culot minute : leucocyturie : I650
    hématies : I.000
  - P.S.P. Après I5 mm : inférieur à 10 %
    Après 70 mm : 40 %

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 110
  - F.N. : GR : 3.700.000
    GB : 5.500
    Plaquettes : 240.000
    Fibrine : 4,20.

TRAITEMENT :

- Melphalan : 10 mg/J : 7 jours
- Radiothérapie : D9, DIO, Dll, D12 : 2.200 R par séance de 200. Region diaphyse fémoral droite: 2850 R.
- Corticoide : 20 mg/J
- Anabolisant, vitaminothérapie D et C

EVOLUTION :

Le 9.I.I968 :

- douleurs cervicales Gl, G2 sans irridiations
- diploplie du regard latéral aapparue subitement
- vomissements en jets

On pense à une hypertension intracranienne.

- le fond d'oeil est normal
- parésie de Vl gauche

Le I8.I.I968 :

- Amélioration de l'état général,
- Fourmillements au niveau du membre inférieur droit,
- La dyploplie persiste.

- Bilan radiologique :

- Aspect satisfaisant du fémur gauche,
- Crâne : estéolyse géodique diffuse,
- Rachis cervical : aspect évidé et tassé de 03
  aspect douteux du corps de C4

- Electrophorèse du sérum :
  - Protides totaux : 90 gr/I.000
  - Albumines : 27,4
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 6
    - Alpha 2 : 7,7
    - Bèta : 7,7
    - Paraproteine et gamma : 52

- Bilan sanguin :
  - V.S. 130
  - F.N. : GR: 2.800.000
    GB: 5.300
    Plaquettes : 3I0.000
    Fibrine : 4,9

- Traitement :
  - deuxième cure de Melphalan : 10 mg/J. pendant 7 jours.
  - le malade reprend petit à petit la marche.
  - Diplopie de plus en plus importante:paralysie complète du VI gauche.
  - les douleurs osseuses ont régressé.

Le I8.3.I968 :

Etat d'obnubilation avec désorientation. Malgré une réanimation et un traitement important à base de neuroleptique le malade décède dans un état confuso onirique le 23.2.I968.

CONCLUSION :

Dysglobulinémie de type IgG accompagnée d'atteintes osseuses importantes. L'infiltration plasmocytaire est absente. Il aurait été intéressant de faire un prélèvement au niveau du foyer de fracture. L'atteinte était évidente, la ponction sternale étant une ponction à l'aveugle.

On ne peut s'empêcher de penser au diagnostic d'hématosarose posé en I965 et d'évoquer la possibilité d'une dysimmuno globulunémie paranéoplassique.

OBSERVATION N° I3

GOD... Pierre, né le 8.8.I925

entré dans le service le I.IO.I967, âgé de 72 ans pour bilan d'une opacité para hilaire gauche.

ANTECEDENTS -

- blessure de guerre : coude droit : paralysie cubitale avec amyotrophie et névrome douloureux,
- séquelles de blessure cranienne. Brèche osseuse de 1 cm I/2. Impulsion à la toux.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Asthénie intense
- Perte pondérale de 5 kgs en 3 mois
- Découverte d'une opacité para hilaire droite à un examen systématique.

EXAMEN CLINIQUE :

- Mauvais état général
- Asthénie
- Pâleur des téguments
- Apyrétique

- Système nerveux
  - Séquelles sensorimotrices de sa blessure de guerre
  - Parkinson bilatéral
  - R.A.S. d'autre part
- Pulmonaire
  - L'examen clinqiue ne met rien en évidence.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- Radio pulmonaire et tomographie : opacité para hilaire gauche.
- Bronchoscopie : on distingue au fond de la bronche de Nelson une masse nécrotique.
- Examen anatomo pathologique : après biopsie : carcinome épidermoïde peu différencié.
- Examen anatomo pathologique : aspiration bronchique : Amas de cellules épithéliomateuses en faveur d'un carcinome épidermoïde.
- Myélogramme : Moelle dans l'ensemble riche avec nombreux plasmocytes de forme jeunes et anormales.

- Electrophorèse :
  Proteines totales : 86 grs/I.000
  Albumines : 29,8 %
  Globulines :
    - Alpha 1 : 5,5 %
    - Alpha 2 : I0,9 %
    - Bèta : 16,3 %
    - Gamma : 37,5 %

Présence d'une paraproteine migrant en position gamma.

- Immunoélectrophorèse :
  - très nette augmentation de la Bèta 2 A globuline
  - Bèta 2 M globulines normales
  - IgG légèrement augmentées.

- Electrophorèse en gel d'Amidon
  - Augmentation de la zone de migration de la Bèta 2 A globuline.

- Bilan radiologique osseux :
  pas d'images lacunaire.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 110
  - F.N. : GR : 3.500.000
    GB : 5.900
    Fibrine : 5,1
    Plaquettes : 350.000

- Bilan rénal :
  - Azotémie : 0,44
  - Albuminerie : 0,20
  - Pas de Bence Jones

- Bilan hépatique :
  - Taux de prothrombine : 60 %
  - Cholestérol : 1,35
  - Tests hépatiques :
    Thymol : 14
    Gros : 1,4

TRAITEMENT :
- Cyclophosphamide : 100 mg/par semaine
- Natulan : 100 mg. par semaine
- Méthotrexate : 5 mg par semaine

EVOLUTION :

Sous traitement, nette amélioration.

- V.S. : 57 mm
- Reprise pondérale
- F.N. GR : 4.I00.00
  GB : I.700
- Electrophorèse : 8 VII 68 :
  proteines totales : 72 gr/I.000
  albumines : 26,5 %
  Globulines :
  Alpha 1 : 8,2 %
  Alpha 2 : I2 %
  Bèta : I5 %
  Gamma : 38,5 %

Le 29.6.I968 :

Altération très importante de l'état général. Désorientation, précoma. Etat cachétique.

V.S. I50
F.N. GR : 3.000.000
GB : I0.600

Le I4.7.I968 :

Le malade décede.

CONCLUSION :

Association de 2 pathologies.

Maladie de Kahler type IgG et carcinome épidermoïde des bronches. L'évolution est rapidement mortelle.

OBSERVATION N° I4

LAR ... Yvonne, née le 3I.I.I902

Entrée dans le service le 20.8.I969 avec diagnostic de myélome multiple, pour traitement.

ANTECEDENTS :
- bronchite chronique,
- deux grossesses,
- ménopause : 5I ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
- Août I968 : petit nodule du maxilaire inférieur gauche,
  radio : estéolyse,
  ponction du nodule : plasmocytes nombreux
  myélogramme : plasmocytes adultes et immatures,
  traitée en ville :
  corticoide 10 mg
  melphalan : 2 mg/J
  radiothérapie conventionnelle puis bétatron sur maxillaire.

EXAMEN CLINIQUE :
- Oedème de l'hémiface gauche. Nombreuses échymoses
- Radio dermite débutante avec lésions des muqueuses de la bouche,
- Toucher vaginal et rectal : R.A.S.,
- Poumons : râle bronchiques. Radio : pachypleurite des sommets,
- Coeur : R.A.S.,
- Neuro : R.A.S.

EXAMENS PARACLINIQUE :
- <u>Bilan radiologique</u> :
  - Maxillaire : ostéolyse importante,
  - Membres inférieurs : nombreuses géodes siégeant au niveau de la siaphyse fémorale droite et du péroné droit,
  - Thorax : ostéolyse de l'extrémité externe de la clavicule gauche.

- <u>Myélogramme</u> :
  - Moelle riche : plasmocytose très discrète sur les frottis, Par contre l'analyse des inclusions médullaires montre des îlots de plasmocytes anormaux.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protides totaux : 70 gr/I.000
  - Albumines ; 47,9
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 5,2
    - Alpha 2 : 11,1
    - Bèta : 11,1
    - Gamma : 24,7

Presence d'une protéine surnuméraire en position gamma.

- Immunoélectrophorèse :
  - Augmentation en nacelle de l'arc de IgG. On note aussi un élargissement des traits de X 2M et de l'haptoglobine.

Conclusion : Dysglobulinémie en IgG.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 100
  - F.N. : GR : 2.200.00
    GB : 2.500
    Plaquettes : 280.000
    Fibrine : 4,9

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,05
  - Taux de prothrombine : 86 %

    Tests hépatiques :
    - Thymol : 5
    - Hanger : négatif
    - Gros : supérieur à deux

  - Bilirubine :
    directe : 5
    indirecte : 3
- Bilan réhal :
  - Urée : 0,36
  - Albuminurie : néant. Pas de Bence Jones

TRAITEMENT :
- Vitaminothérapie
- Corticoïdes 15 mg
- Transfusion

EVOLUTION :

Le I3.II.I969 :

- Depuis une semaine, douleurs importantes de la cuisse droite,
- Radio : fracture de la diaphyse humérale avec présence de très nombreuses géodes,
- Intervention chirurgicale : enclouage centre médullaire, curetage du foyer de fracture,
- Examen anatomo pathologique du prélèvement au niveau du foyer de fracture : foyer de plasmocytes malins.

- Electrophorèse :
  - proteines totales : 65 gr/I.000
  - Albumines : 47 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 3,9
    - Alpha 2 : 2I,7
    - Bèta : I2,6
    - Gamma : I4,8

Paraproteine masquant les alphas 2, bèta et gamma globuline.

- Traitement : radiothérapie sur le foyer de fracture: 5.000 R.
  - Anémie persistante traitée par transfusions,
  - Corticoïde : 50 mg/J,
  - Vitaminothérapie,
  - Melphalan : 2 mg/J. Arrêté au 45ème jour. devant l'aggravation de l'anémie avec leucopénie.

- Evolution : bon état genéral, plus de douleurs. récupération de l'impotence fonctionnelle post opératoire du genou droit.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 97
  - F.N. : GR : 3.000.000
    GB : 3.000
    Plaquettes : 2I0.000

Par contre apparition de nodules sous cutanés siégeant au flanc gauche,
à la joue gauche.

Le 23.I2.I969 :
- douleurs de la région sacrée irradiant dans la fosse droite,
- Hyperthermie : 37,8,
- Début de phlébite du membre inférieur droit,
- Leucocyte : 4.400.

- Radio :
  - Maxillaire inferieur gauche : lacune persistante mais les limites supérieures et inférieures sont reconstituées,
  - Bassin : tassement de L1 avec ostéolyse, ostéoporose diffuse du rachis, arthrose L5, S1, ostéolyse de la partie interne de l'aile iliaque droite en regard de la sacro iliaque et de la région sus cotylcidienne,
  - Fémur : bonne consolidation du foyer de fracture.

- Electrophorèse :
  - Protéines totales : 65 gr/I.000
  - Albumines : 56,8 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 3,7
    - Alpha 2 : I2,9
    - Bèta : 9,3
    - Gamma : 13,7

Paraproteine migrant en position gamma.

- Scintigraphie hépatique :
  Image normale

- Traitement :
  - reprise du melphalan,
  - Radiothérapie conventionnelle à visée antalgique sur la région sacro iliaque droite : I.000 R qui apportent à la malade un net soulagement.

Le 25.I.I970 :
- douleurs : craniennes occipitales, maxillaire inférieur gauche, fesse droite.
- l'examen montre l'apparition d'un nouveau nodule au niveau du cuir chevelu.
- Traitement : cyclophosphamide : 50 mg/J

CONCLUSION : Dysglobulinémie IgG d'origine Kahlerienne. Syndrome osseux sévère avec douleurs, géodes, infiltration plasmocytaire et fracture pathologique. Nodules cutanés de perméation. Bonne sensibilité à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

OBSERVATION N° I5

Le M.... Lucien, né le II.I2.I895

Vu en consultation pour tumeur de la fosse iliaque gauche, le 2.3.I969, âgé de 70 ans.

ANTECEDENTS :
- ancien marin : tabagisme, éthylisme chronique,
- marié : 2 enfants,
- pleurésie en I9I4,
- encéphalite léthargique en I926.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
Présente une tumeur de la fosse iliaque gauche dont il ne sait pas la date d'apparition. Oedème du membre inférieur gauche.

EXAMEN CLINIQUE :
- Bon état général, mais peu d'appétit,
- Appareil cardio vasculaire : TA : I2/6. Bruits du coeur normaux,
- Appareil digestif :
  - abdomen souple : hépatomégalie, pas de rate palpable,
  - tumeur de la fosse iliaque gauche, dure, fixée aux plans profonds : grosseur d'une orange,
  - Adénopathies inguinales gauches dures,
  - urinaire : R.A.S.
  - nerveux : R.A.S.
  - gros oedème de la cuisse gauche avec dilatation du système veineux.

EXAMENS PARACLINIQUES:
- Lymphographie : voies lymphatiques extrèmement riches, voies de dérivation pelvienne gauche fines et nombreuses. Adénopathies pelvienne et lomboartique finement lacunaire et striées.
- Adénogramme : le frottis montre une pullulation d'éléments anormaux de la lignée réticule monocytaire indiquant l'existence d'un réticule sarcome.
- Drill Biopsie de la masse tumorale pelvienne : l'homogénisation du tissu lymphoïde est un caractère important en faveur d'un lymphome malin, mais les caractères cellulaires n'indiquent pas une prolifération sarcomateuse ou leucosique maligne. Le diagnostic de leucose lymphoïde chronique ne correspond pas au type

cellulaire observé ni à l'existence d'une plasmocytose marquée. Au contraire, l'ensemble des caractères observés tant architecturaux que cytologiques est tout à fait en faveur d'une maladie de Waldenström.

- Myélogramme : présence d'une proportion assez forte d'éléments mononuclées polymorphes comportant en particulier des plasmocytes, des éléments lymphocytoïdes et des cellules lymphe réticulaires. Cet aspect tout à fait en faveur d'une maladie de Waldenström.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales : 92,50 gr/I.000
  - Albumines : 35
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 5,5
    - Alpha 2 : 7,2
    - Bèta : 11,5
    - Paraproteines : 40,8

Présence d'une paraproteine migrant en position gamma.

- Immunoélectrophorèse :
  Dysglobulinémie de type IgG.

- Electrophorèse en gel d'amidon :
  Paraproteine immobile en gel d'amidon.
  (Macroglobuline)

- Bilan osseux :
  Les radio pratiquées ne mettent rien en évidence.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : I37
  - F.N. : GR : 4.200.000
    GB : 9.500
    Plaquettes : 2I0.000

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,45
  - Albuminerie ; traces. Pas de Bence Jones
  - P.S.P. : après I5 minutes : I0 %
    après 70 minutes : 20 %

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 1,02
  - Taux de protromible : 60 %
  - Tests hépatiques :
    - Tymol : 240 u. Vernes
    - Hanger : +++
    - Gros : 1,2
  - Bilirubine : directe : 3
    indirecte : 3

- Test de Sia : négatif.

TRAITEMENT :

-Cobalthérapie : fosse iliaque gauche :
- 6.000 R. champs antérieur
- 6.000 R. champs postérieur
-Chlorambucil : 6 mg/J. jusqu'à 526 mg.
-Corticoïde : 10 mg/J.

EVOLUTION :

Le 22.6.1965 :
- la masse pelvienne a diminué de volume, mais reste palpable : grosseur d'une noix,
- l'état général est excellent; reprise de 4kgs,
- V.S. : 116

Le 17.8.1965 :
- accés de température qui disparaissent subitement,
- très bon état général,
- pas d'autres adénopathies,
- V.S. : 128,
- F.N. GR : 3?900.000
  GB : 6.100
  Plaquettes : 310.000

Le 5.2.1966 :
- Adénopathies et tumeur identiques à elles-mêmes,
- Continue de traitement avec : Cortancyl:20 mg
  vitamines C.

Le 7.9.1966 :
- perte de poids : 4 kgs,
- augmentation de volume de la langue,
- reprise du Chloranbucil: 6 mg/J
  Cortancyl : 15 mg/J
- la macroglossie nécessite l'hospitalisation du malade en service O.R.L. Il n'est jamais revenu à notre consultation.

CONCLUSION :

Dysimmunoglobuliménie type IgG : maladie de Waldenström associée à une infiltration plamocyte de la moelle. Pas de localisation osseuse visible à la radio. L'adénopathie satellite présente une structure biologique marquant un réticule sarcome. Cette dualité pose le problème des associations des dysimmunoglobulinémies. La présence simultanée de paraprotéine dans

le sérum et de plasmocytose dans la tumeur de la fosse iliaque et dans la moelle est en faveur de l'hypothèse d'une maladie de Waldenström authentique et non d'un processus paranéoplasique.

OBSERVATION N° I6

LOR ... Marguerite, née le 22.I.I892

vient consulter le 26.I0.I964, âgée de 72 ans pour asthénie, anorexie, amaigrissement : envoyée par son medecin traitant.

ANTECEDENTS :
- goutte
- bronchite chronique

HISTOIRE DE LA MALADIE :
- amaigrissement de 15 kg en 2 ans,
- depuis 6 mois :
  - troubles occulaires, thrombose de l'artère centrale de la rétine,
  - asthénie, dyspnée,
  - V.S. : I30,
  - anémie : 2.600.000,
  - troubles gastriques : dégout de la viande,
  - hépatomégalie.

EXAMEN CLINIQUE :
- Pulmonaire : sibillance avec râle bulleux dans les deux champs,
- Digestif : hépatomégalie lisse,
  splénomégalie,
  pas d'oedème des membre. inférieurs.
  pas d'ascite.
- Cardiovasculaire :
  souffle systolique de pointe,
  jugulaires turgescentes.
- Toucher rectal et vaginal : R.A.S.

EXAMENS PARACLINIQUES :

- Scintigraphie hépatique : hypertrophie globale et ayant un bon pouvoir de fixation. Les contours sont nets, on ne voit pas de zones lacunaires.
- Lavement baryté : ne met rien en évidence.
- Radio pulmonaire : augmentation de la trame pulmonaire.
- Electrophorèse du sérum :
  - Protides totaux : 90 gr/I.000,
  - Paraproteine migrant en position Bets et Gamma.
- Immunoélectrophorèse :
  Il existe une paraprotéine de type IgA en quantité anormale.
- Myélogramme :
  Moelle caractérisée par une importante hyperplasie plasmocytaire (54 %), et accessoirement lymphocytaire (23 %), hypoplasie de la limite granuleuse et erythroblastique.
- Bilan radiologique osseux :
  - Ostéoporose diffuse,
  - nombreuses petites taches sur la voute cranienne, elles ne sont pas en emporte pièce. Les bords sont flous,
  - Grill costal droit : petites géodes disséminées.
- Bilan sanguin :
  - V.S. I60
  - F.N. GR : 2.200.000
    GB : 3.I50
    Plaquettes : 2I0.000
- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 0,90,
  - Taux de prothrombine : 6I %
  - Tests hépatiques :
    - Thymol : 11
    - Hanger : négatif
    - Gros : 2,7
- Bilan rénal :
  - urée : 0,50
  - albuminurie : traces. Pas de Bence Jones.
  - P.S.P. après I5 mm : 25 %
    après 70 mm : 45 %

TRAITEMENT :
- six perfusions en 12 jours de caryolysine:6mg/J
- Dépomédrol : I60 mgr/semaine en une injection,
- Extraits hépatiques - vitamines C

EVOLUTION :

Le 5.I.I965 :
- Radio osseuse :
  - Bassin: aspect ostéoporotique sans lacune visible,
  - Rachis lombaire : grosse scoliose à concavité gauche : aspect ostéoporotique, sans lacune
  - Côtes : idem que précédemment,
  - Crane : semis de petites taches claires disséminées sur la voute.

- Electrophorèse du sérum :
  - Proteines totales : 93 gr/I000
  - Albumines : 46 %
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 3,2
    - Alpha 2 : 6,3
    - Bèta : 11,4
    - Gamma et paraproteine : 34,L

Paraprotéine migrant entre bèta et les gammas.

- Traitement :
  - Melphalan : 10 mg/J pendant 7 jours,
  - La V.S. passe de I50 à 80,
  - Bilan sanguin : GR : 3.600.000
    GB : 4.500

Le 5.4.I965 :
- Congestion pulmonaire :
  dyspnée
  tachycardie : I20
  oedème des MI
  salydiurétique et digitaline.
- Electrophorèse du sérum :
  protéides totaux ; 101 gr/I000. : la paraprotéine a augmenté par rapport aux précédents électrophor phorèses.
- Traitement : Melphalan : 2 mg/jour
  A reçu au total I02 mg de melphalan en tenant compte de la cure précédente.

Malade décédée le I6.9.I965 après une phase de coma carus d'installation brutale.

CONCLUSION :

Dysglobulinémie de type IgA avec importante hyperplasie plasmocytaire et à un moindre degré lymphocytaire au niveau de la moelle, hyperprotidémie. Localisations osseuses visibles à la radio. Sensibilité peu importante à la thérapeutique par le Melphalan. Evolution rapidement mortelle sur un an.

OBSERVATION N° I7

MAR .... Georgette, née le 26.I.I899

entrée dans le service le 3.9.I969, âgée de 70 ans, pour bilan d'ostéolyse.

ANTECEDENTS :

- Ménopausée à 52 ans : 2 enfants en bonne santé,
- Diabète survenu il y a 3 ans,
- Constipatipn chronique (abus de laxatifs). En mai I966 rectorragie durant 3 jours, nécessitant une transfusion. Ténesmen fréquents,
- I968 : phlegmon de la gorge,
- Avril I969 grippe, depuis toux sèche.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Depuis 1 mois, douleurs lombo sciatiques à prédominence nocturne irradiant vers l'avant,
- Radio du bassin : ostéolyse de l'os coxal dans sa partie antérieure au niveau de la grande échancrure sciatique gauche et respectant parfaitement la tête fémorale.

EXAMEN CLINIQUE :

- Examen gynécologique : normal
- Frottis vaginal : R.A.S.
- Hémorroïdes externes,
- E.C.G. : ischémis antéro-latérale
- V.S. : 16

EXAMENS PARACLINIQUES:

- lavement baryté : diverticulose colique. Pas de lésion organique.
- Bilan thyroïdien : normal.
- Urographie intraveineuse : pas d'anomalie. Présence d'une ostéolyse de l'os iliaque gauche qui ferait penser à un aspect fréquemment rencontré dans les propagations osseuses des adénopathies iliaques.
- Lymphographie : les ganglions pelviens semblent indépendant de l'atteinte osseuse.
- Mammographie : aucune lésion visible
- Bilan osseux : squelette dans l'ensemble décalcifié, ostéolyse iliaque gauche, lyse du pédicule gauche de D.I2, quelques images lacunaires au niveau de la voute du crane.
- Myélogramme : prélèvement pratiqué au niveau de l'aile iliaque gauche : proportion assez faible inférieure à 10 % d'éléments plasmocytaires manifestement atypiques groupés en îlots caractéristiques d'un myélome plasmocytaire.
- Electrophorèse du sérum :
  - protéines totales : 68 gr/I.000
  - albumines : 58,2,
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 4,5
    - Alpha 2 : 8,5
    - Bèta : 10,5
    - Gamma : 18,7

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma et masquant les gamma globulines normales très diminuées.

- Immunoélectrophorèse :
  - Dysglobulinémie de type IgG
- Bilan rénal :
  - Urée : 0,20
  - Albuminurie : 0,20. Présence de Bence Jones

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 16
  - F.N. : GR : 4.400.000
    GB : 3.800
    Plaquettes : 250.000
    Fibrine : 5,1

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,10
  - Taux de prothrombine : 76 %
  - Tests hépatiques :
    - Thymol : 10
    - Hanger : négatif
    - Gros : 2

TRAITEMENT :

- Chimiothérapie : cyclophosphamide : 100 mg/J,
  Corticoïde : 15 mg/J.
- Radiothérapie : aile iliaque :
  6.300 RT. face antérieure
  I.800 RT. face postérieure
- Sulfamide hypoglycémiant.
- Vitaminothérapie.

Impotence fonctionnelle : malade alitée.

EVOLUTION :

Le 5.I2.I969 :
- les douleurs ont disparu, mais la malade ne peut toujours pas marcher.
- V.S. : 50

Le 30.I2.I969 :
- Mauvais état général,
- Toux,
- Hyperthermie : 38,5,
- La leucopénie (GB : 2.I00) fait stopper la chimiothérapie,
- V.S. : I20

Le 2.I.I970 :
- Décès de la malade dans un tableau de surinfection.

CONCLUSION :

Dysglobulinémie de type IgG maladie de Kahler associé à une plasmocytose au niveau de la zone ostéolytique. Evolution terminale due à une surinfection : celle-ci a été fatale de fait de la leucopénie et de l'abaissement des globulines immuno compétentes.

OBSERVATION N° I8

NEU ... Edouard né le 16.3.I887

Hospitalisé le 8.IO.I968, âgé de 8I ans pour radiothérapie du fémur droit après fracture pathologique.

ANTECEDENTS :

Pas d'antécédents traumatiques, pas d'opération rénale.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- début des douleurs en août I968 au niveau de la face antérieure de la cuisse droite : séances de massage qui améliorent la douleur,
- Le 29.9.I968, fracture du fémur en s'habillant : mise en traction continue.

EXAMEN CLINIQUE :

- R.A.S.
- Prostate dans ses limites normales :
  - phosphatases alcalines : 14,8 uB
  - phosphatases acides : 56 UP
  - phosphatases prost. : 56 uBR

EXAMENS PARACLINIQUES :

- Bilan thyroïdien : la fixation est normale,
- Scintigraphie : images de thyroïde hypertrophiée de texture hétérogène, mais sans zones suspectes.
- Cholestérol : 1,60
- P.B.I. : 5 mg

- Scintigraphie hépatique : foie d'aspect normal.

- Myélogramme :
    - Moelle riche : discrète plasmocytose : plasmocytes parfois groupés en foyer, mais sans aucun caractère en faveur d'un myélome plasmocytaire. Absence de métastase.

- Radio de contrôle du foyer de fracture :
    - Déplacement des segments osseux.

- L'indication d'enclouage avec biopsie du foyer est posée.
    - Examen anatomo pathologique : prélèvement au niveau du foyer fracture. Métastase d'adénocarcinome tantôt glandulaire typique, tantôt nettement atypique, peut être d'origine prostatique.
    - Bilan osseux radiologique :
        - petites zones de décalcification sur la voute cranienne sans aspect caractéristique.
    - Electrophorèse du sérum :
        - protides sériques totaux : 60 gr/I.000
        - albumines : 25,7
        - globulines :
            - Alpha 1 : 11,4
            - Alpha 2 : 10,9
            - Bèta : 10,9
            - Paraprotéines : 36,2
            - Gamma : 4,9

Présence d'un pic migrant en position gamma et masquant en grande partie les gammas globulines de nature normale mais diminuées.

- Electrophorèse du sérum en gel d'amidon :

Présence d'une fracture ahormale dans les gammas globulines. Le reste de l'électrophorèse est normal.

- Immunoélectrophorèse :

Présence d'une fraction supplémentaire importante située au niveau des IgG globulines. Le reste de l'électrophorèse est normal.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : I35
  - F.N. : GR : 2.700.000
    GB : I0.000
    Plaquettes : 250.000
    Fibrine : 5,6

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 1,95
  - Taux de prothrombine : 70 %
  - Tests hépatiques :
    Hanger : négatif
    Gros : supérieur à deux
    Mac Lagan : 2

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,45
  - Albuminurie : 0,20
  - Pas d'hématurie, ni de leucocyturie microscopique.

TRAITEMENT :

- Radiothérapie : 2.750 R sur fémur droit,
- Distilbène.

EVOLUTION :

Le 20.I.I968 :

- bon état général, marche avec canne,
- Sequelles de sa fracture :
  - membre fixé en extention,
  - paralysie du sciatique poplité externe.
- Pas de dysurie,
- V.S. : 70
- F.N. : GR : 3.500.000
  GB : 5.700

Le 30.I.I969 :
- Hospitalisé d'urgence
- Ictère cutanéo muqueux depuis une semaine : évolution rapide avec vomissements et état de choc,

- Bilan hépatique :
  - bilirubine : totale : 104
    directe : 51
    indirecte : 53
  - transaminases :
    S.G.O.T. : I.520
    S.G.P.T. : 740
  - Amoniémie : 250 mg.

- Le 2.2.I969 :

Décès du malade qui malgré la réanimation entreprise n'a pu se relever de l'état de choc.

CONCLUSION :

Dysimmunoglobulinémie de type IgG sans infiltration plasmocytaire. La présence d'un cancer de la prostate fait évoquer la possibilité d'une réaction sérologique paranéoplasique.

OBSERVATION N° I9

PEG.... Barthélémy, né le 3I.5.I897

entré dans le service le 7.8.I967, âgé de 70 ans pour radiothérapie.

ANTECEDENTS :

R.A.S. - cultivateur- a cessé de travailler il y a un mois.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- juin I967 : paralysie spasmodique des M.I. installée en I5 jours,
- 28.7.I967 : laminectomie de D4, D5, D6, curetage du tissu tumoral osseux,
- histologie : plasmocyte sarcomo

EXAMENS CLINIQUE :

- malade pâle, asthénique,
- Système nerveux : paraparésie prédominante au membre inférieur gauche. Pas de trouble de la sensibilité.
  Membre supérieur : R.A.S.
- Digestif : abdomen souple, pas d'hépato, ni de splénomégalie,
- Génito urinaire : orchiépidydimite bilatérale traitée actuellement par corticoïde et antibiothérapie.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- Bilan radiologique osseux :
  - crane : R.A.S.
  - thorax: partie axillaire de la cinquième côte droite,*
    Géode soufflant de côte,
    Géode la partie postérieure de la 7ème côte.
  - rachis : lombo sacré : tassement et glissement de L2.

- Electrophorèse dusérum :
  - protéines totales : 58 gr/1.000
  - albumines : 53,3
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 9
    - Alpha 2 : 14
    - Bèta : 12
    - Gamma : 22,2

La paraprotéine retrouvée dans les urines ne semble pas paraître dans le sérum.

- Electrophorèse des urines :
  - protéinurie : 9,70 gr.

Présence d'une paraprotéine ayant les caractères physiques d'une protéine de Bence Jones et migrant en position bèta, gamma.

- Immunoélectrophorèse du sérum :
  - Les IgG sont retrouvées en très faibles quantités,
  - Les IgA et IgM : normales.

- Electrophorèse en gel d'amidon :
  - la trace des gammas globulines est très faible,
  - existence d'une fraction anormale située au niveau des gamma globulines.

- Immuncélectrophorèse des urines :
  Il semble que l'on soit en présence de protéines anormales difficilement identifiables.

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 50
  - F.N. : GR : 3.400.000
    GB : 4.300
    Plaquettes : 240.000

- Bilan hépatique :
  - Gros : 1,5
  - Hanger : +
  - Cholestérol : 1,80
  - Taux de prothrombine : 86 %

- Bilan urinaire :
  - Urée : 0,66
  - Albuminurie : 6,5. Présence de protéine de Bence Jones.

TRAITEMENT :

- Cobalthérapie : 6.000 R/sur D5
  6.000 R sur LB
- Melphalan : 10 mg/J pendant 7 jours,
- Corticoïde : 20 mg/J,
- Anabolisant.

EVOLUTION :

Le 3.I.1968 :
- Amélioration de l'état général,
- Marche 4 à 5 heures par jour : disparition des douleurs au niveau du rachis.
- Radio de contrôle : tassement de L3,
- V.S. : 110
- F.N. : GR : 4.350.000
  GB : 5.400
  Plaquettes : 200.000

Malade non revu en consultation

CONCLUSION :

Probabilité importante de maladie de Kahler bien qu'on ne retrouve pas dans le sérum de paraprotéine : celle-ci apparaît dans les urines : Protéine de Bence Jones.

Le traitement radiothérapique et chimiothérapique donne une certaine amélioration.

OBSERVATION N° 20

PEL .... Joseph, né le 27.9.1899

se présente à la consultation de dépistage du 4.II.1969 âgé de 70 ans pour asthénie et amaigrissement.

ANTECEDENTS :

- B.W : négatif depuis 30 ans,
- Voix bitonale depuis son enfance : l'examen O.R.L. ne montre pas de paralysie des cordes vocales.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Douleurs thoraciques antérieures gauches,
- Oédème bilatéral des membres inférieurs,
- Amaigrissement de 6 kg en 6 mois.

EXAMEN CLINIQUE :

- Digestif : abdomen souple, non douloureux: foie et rate dans leur limite,
- Cardio-vasculaire : ECG : hyperthrophie ventriculaire gauche,
- Adénopaties inguinales et crurales bilatérales,
- Oedème mou des MI.

EXAMENS PARACLINIQUES :

- Adénogramme : Importante infiltration lymphoplasmocytaire évoquant une maladie de Waldenström,
- Myélogramme : forte infiltration de la moelle par des éléments lymphocytaires et plasmocytaires.
- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales : 87 gr/I.000
  - Albumines : 3I %

- Globulines :
  - Alpha 1 : 3,5
  - Alpha 2 : 7,5
  - Bèta : 6,5
  - Paraprotéine et gamma : 5I,5

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma.

- Immunoélectrophorèse du sérum :
  - IgG normales mais augmentées
  - IgA normales,
  - Paraprotéine IgM de type Kappa.

- Dosage des immunoglobulines IgG : sur boite de partigen par Immunodiffusion le taux d'immunoglobuline IgG est de I26 mcg/I00 ml (témoin 74).

- Bilan radiologique osseux :
  Petite clarté de la voute cranienne.

- Lymphographie pédieuse : richesse des voies lymphatiques, hypertrophie des ganglions sous diaphragmatigues dont l'aspect est finement lacunaire (aspect radio comparable aux lymphosarcomes)

- Bilan sanguin :
  - V.S. : I32
  - F.N. : GR : 3.950.000
    GB : 6.800
    Fibrine : 4,1
    Plaquettes : 3I0.000

- Bilan rénal :
  - Azotémie : 0 ,45
  - Albuminurie : traces

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,50
  - Tests hépatiques :
    thymol :9
    hanger : négatif

TRAITEMENT :
- Cyclophosphamide : 50 mg/J
- Chlorambucil : 2 mg/J
- Corticoïde : 20 mg /J

CONCLUSION : Maladie de Waldenström avec signes discrets. Depuis 5 ans, le patient présentait V.S. accélérée et adénopathies sans aucune autre manifestation.

OBSERVATION N° 2I

RAM ... Lucrèce, née le I2.6.I886

Adressée dans le service le 4.I.I963, âgée de 77 ans pour biopsie costale et examen anatomo pathologique. Diagnostic d'entrée : "Dégénerescence de tumeur à myéloplaxe".

ANTECEDENTS :

- Bronchites chronique

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- I950 : douleur de la hanche gauche ressentie à la marche.
  Radio : tumeur à myeloplaxe de la branche ischio pubienne,
  Traitement : radiothéraphie 3.000 R.
  Sédation des troubles.
- I956 : Décalcification importante du rachis dorsal.
  8ème côte gauche : nouvelle localisation de la tumeur à myéloplaxe,
  Traitement : 2.000 R localement,
- I957 : Réapparition des douleurs à la hanche gauche,
  Nouvelle radiothérapie : 3.000 R.
- I960 : Apparition nouvelle localisations :
  - 9ème côte droite
  - 7ème côte droite
  - D 10 : affaissement avec disparition de pédicule droit.

EXAMEN CLINIQUE : Ne met rien en évidence.

EXAMENS PARACLINIQUES :

- Biopsie d'une tumeur costale : tumeur myclomateuse plasmocytaire,
- Electrophorèse du sérum :
  - protéines totales : 112 gr/l.LLL
  - Albumines : 40 %
  - Globulines :
    Alpha 1 : 3,5
    Alpha 2 : 4,6
    Bèta : 7,2
    Gamma : 44,7

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma.

- Réaction de Sia : négative
- Electrophorèse en gélose :
  - augmentation des globulines alpha 2,
  - pic protéique très étroit dans la région des gamma globulines.
- Immmunoélectrophorèse :
  - Augmentation des IgA globulines,
  - Diminution des gamma globulines normales,
  - IgM : non augmentée
- Bilan rénal :
  - Urée : 0,27
  - Albuminurie : 0,19
- Bilan sanguin :
  - V.S. : 4.I80.000
  - F.N. : GR : 4.I80.000
    GB : 5.550
    Plaquettes : 120.000
- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 1,90
  - Taux de prothrombine : 0,70
  - Tests hépatiques : tymol : 12
    hanger: ++
    Gros : 1

TRAITEMENT :

- Cortancyl : 20 mg/J
- Melphalan : 4 mg/J

EVOLUTION :

- le I0.3.I963 : malade cachectique, mauvais état général. Escarres.
- Le 3.4.I963 : Décès.

CONCLUSION :

Dysimmunoglobuli · de type IgA : infiltration pulmonaire. Maladie de Kahler évolution lente (13 ans). Aggravation rapide non sensible à la thérapeutique.

OBSERVATION N° 22

RIF ... Jeanne, née le 2I.4.I887

Vient consulter le 4.2.I970, âgée de 83 ans, pour investigations complémentaires.

ANTECEDENTS :

- Ménopause à 46 ans. Pas d'enfants,
- Leucose lymphoïde traitée depuis I966,
- Zona en juin I969.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Traitée depuis 4 ans pour leucose lymphoïde chronique,
- Découverte récente d'une masse mobile intra abdominale.

EXAMEN CLINIQUE :

- Poids : 47 kgs
- Adénopathies dures mobiles :
  - inguinales
  - xillaires
  - sus claviculaire gauche
- Appareil digestif : abdomen distendu : pas d'ascite,
  hépato et spénomégalie,
  masse dure sous ombilicale.
- T.V. et T.R. : R.A.S.

EXAMENS PARACLINIQUE.

- Biopsie ganglionnaire : creux axillaire droit : leucose lymphoïde chronique,
- Scintigraphie hépatique : le foie est considérablement augmenté de volume et est le siège d'un envahissement néoplasique.
- Scintigraphie splénique : splénomégalie.

- Lymphographie pédieuse : grande richesse des voies lymphatiques, hypertrophie de tous les ganglions sous diaphargmatiques, aspect finement lacunaire (aspect comparable aux lymphosarcomes)

- Myélogramme : Hyperplasie lymphocytaire.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales : 60 gr/I.000
  - Albumines : 66,2
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 6,2
    - Alpha 2 : 9
    - Bèta : I0,8
    - Gamma : 7,8

Présence d'une bande étroite deparaprotéine située dans la portion descendante des gammas globulines de par ailleurs très diminuées.

- Electrophorèse du sérum en gel d'amidon :

  - Présence d'un petit constituant de mobilité cathodique.

- Immunoélectrophorèse du sérum :
  - Anomalie monoclonale de type IgG à chaines légères lambda.
  - Absence d'IgA et d'IgM.

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,38
  - Albuminurie : néant

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 1,90
  - Taux de prothrombine : 80 %
  - Tests hépatiques : thymol : 48
    Hanger : ++
    Gros : 2

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 40
  - F.N. : GR : 5.500.000
    GB : 7.I00 (50 poly. Neutro - 44 lympho)
    Plaquettes : I95.000
    Fibrine : 3,6

TRAITEMENT :
- Corticoïde : 15 mg/J.

EVOLUTION :

Le I5.3.I970 :
- Asthénie importante,
- Perte d'équilibre de plus en plus fréquente
- Baisse de l'acuité visuelle de l'oeil droit
- Traitement : on continue la corticothérapie

On envisage une radiothérapie sur le masse abdominale.

CONCLUSION :

Dysmmunoglobulinémie de type IgG survenant dans l'évolution d'une leucose lymphoïde chronique. Anomalie sérologique paranéoplasique.

OBSERVATION N° 23

SOU ... Berthe, née le 22.I2.I899

Première consultation dans les services le I2.6.I967 âgée de 68 ans pour traitement d'un myélome.

ANTECEDENTS :

- Ménopause à 57 ans
- Pas d'enfant.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- température : 38 - VS : I25 - anémie:2.I00.000
- depuis le ler mars I967, douleur du membre inférieur droit.
- radio : lacune sus cotyloïdienne avec ostéolyse de l'aile iliaque.

EXAMEN CLINIQUE :
- Impotence fonctionnelle alitée depuis 2 mois: douleur de la hanche.
- Asthénie,
- Paleur des téguments.

EXAMENS PARACLINIQUES :

- Bilan radiologique osseux :
  - Crane : lacunes dissiminées dans toute la voute cranienne,
  - Bassin : lacunes sus cotyloïdiennes,
    ostéolyse de l'aile iliaque,
    lacunes - fémorales droites et gauches
    - péronière droite
    - tibia gauche
  - Rachis : pédicule droit de L4 suspect.

- Electrophorèse sérique :
  - Protides totaux : 80,5 gr/100
  - Albumines : 34,4
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 4,1
    - Alpha 2 : 11,7
    - Bèta : 4I,7
    - Gamma : 8,6

Présence d'une paraprotéine migrant en position bèta gamma.

- Myélogramme :
  - Prolifération plasmocytaires atypiques.

- Immunoélectrophorèse :
  - en sérum pu IgG globulines peu abondantes
    - IgM globulines sont très faibles,
    - IgA tracés très élargi

  - En sérum dilué :
    - Au niveau des IgA globulines on note l'apparition de plus en plus nette de cette fraction.

  - Conclusion : on est en présence d'un IgA myélome

- Electropgorèse en gel d'amidon :
  - Au niveau de la zone bèta 2A globuline on trouve une tache énorme traduisant une augmentation massive.

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,42
  - Albuminurie : traces

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 1,70
  - Prothrombine, 48 %
  - Mac Lagen : 1

- Bilan sanguin :
  - V.S. : I65
  - F.N. : GR : 2.I00.000
    GB : 8.000
    Plaquettes : 200.000
    Fibrine : 5,26

TRAITEMENT :
  - Corticoïde : I5 mg/J
  - Melphalan : 4 mg/J
  - Anabolisant, calcium, vitaminothérapie,
  - Radiothérapie, aile iliaque droite: 5.000 R.

EVOLUTION :
  - nette amélioration au point de vue fonctionnel reprise de la marche,
  - reprise du poids,
  - radio du bassin : état inchangé,
  - P.N. GR : 4.500.000
    GB : 9.000
    Plaquettes : 200.000
  - V.S. : I20

Le 27.9.I967 :
  - Douleur du fémur droit,
  - V.S. : 100
  - Traitement : radiothérapie fémur droit:4.750 R
    Melphalan, cure d'attaque : 10mg jour/10 J

Le 3.II.I967 :
  - Mauvais état général,
  - Asthénie,
  - Perte de poids de 2 kgs,
  - Douleur persistante à la hanche,
  - Hypertension : 26/I4 nécessitant hypotenseurs et diurétique,
  - Hypertermie : 35
  - Déformations bilatérales des bosses de l'os occipital,
  -

- Bilan osseux :
  - crane : lacunes multiples
  - bassin : fracture du col du fémur engrérée,
  - lésions de l'os iliaque inchangées,
  - Membres inférieurs : lésions identiques,
  - Rachis : tassement de D7,
  - Thorax : nombreuses géodes sur les côtes.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protides sériques totaux : 76 gr/I.000
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 5,3
    - Alpha 2 : 10
    - Bèta et paraprotéine : 40
    - Gamma : 12,4

- Bilan sanguin :
  - V.S. / 45
    F.N. : GR : 3.I00.000
    GB : 2.000
    Plaquettes : I20.000
    Fibrine : 9,5

- Traitement :
  - Mélphalan : 2 mg/J
  - Corticoïde : 15 mg
  - Vitaminothérapie, anabolisant,
  - Radiothérapie : D7

Le I5.I2.I967 :
  - énorme tumeur occipitale : moelle avec vaisseaux capillaires en surface; volume d'un melon,
  - Malade alitée : impotence fonctionnelle totale du MI droit,
  - Radio osseuse :
    - augmentation des lésions osseuses,
    - solution de continuité au niveau des fractures pathologiques du col droit.
  - F.N. : GR : 3.700.000
    GB : 8.000
  - V.S. : I30

- Traitement :
  - radiothérapie : tumeur occitale : 2.700 R
    Régression notable
  - Mélphalan : 10 mg/J
  - Corticoïde : 15 mg/J
  - anabolisant, vitaminothérapie

Le I2.5.I968 :

  - Plus de douleur, bon état général,
  - Plus d'hyperthermie,
  - Reprise de la marche.

  - Electrophorèse :
    - Protides totaux : 70 gr/I.000
    - Albumines : 30,I
    - Globulines :
      - Alpha 1 : 5,8
      - Alpha 2 : 9,7
      - Bèta et paraproteines: 4I,7
      - Gamma : 12,7
    - F.N. GR : 3.900.000
      GB : 3.I00
    - V.S. : I30

  - Traitement :
    - Cyclophosphamide : 400 mg/I5 J.
    - Mélphalan : 2 mg/2 J,
    - Corticoïdes : 20 mg/J,
    - Anabolisants, vitaminothérapie.

Le 2.7.I968 :
  - état général satisfaisant, pas de température,
  - pas de douleur,
  - bilan sanguin :
    - V.S. I32
    - F.N. GR : 3.700.000
      GB : 6.000
  - Albuminerie : 0,80
  - Traitement : idem que le précédent

Le 2I.I0.I968 :
Décès de la malade à son domicile

CONCLUSION:
Dysmimmunoglobulinémie de type IgA. Infiltration plasmocytaire. Atteinte osseuses dominant de la moelle, le tableau clinique.
Relative insensibilité à la Thérapeutique.

OBSERVATION N° 24

TOU... Germain, né le 20.3.I9IO

Hospitalisé le 7.I.I970 pour complément d'investigation âgé de 60 ans.

ANTECEDENTS : R.A.S.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Novembre I969 en 4 mois, perte pondérale de I9 kg,
- Mai I969 en montant sur un camion violentes douleurs de la cuisse gauche qui l'immobilise au lit 24 h,
- Un mois après fracture spontanée du fémur gauche lors d'une promenade,
- Hospitalisation :
  - radio : fracture du col du fémur gauche, images pulmonaire suspecte (néo probable)
  - le 3ème jour de l'hospitalisation, apparition d'une diploplie,
  - le 5ème jour un ptosis à gauche

EXAMEN CLINIQUE :

- mauvais état général: grabataire,
- Impotence fonctionnelle totale de la hanche gauche,
- Examen neurologique :
  - nerfs craniens : parésie du lll et du VII gauche,
  - membre supérieur droit :
    - parésie distale dominant sur les extenseurs,
    - réflexes stylo radial et tricipital, abolis,
    - Amyotrophie des intérosseux.

- Traitement : cure chirurgicale de la fracture du fémur par enclouage et mise en extension, Radiothérapie : 4.000 R.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- Prélèvement du foyer de fracture : absence de prolifération cellulaire néoplasique. Images de cal récent.

- Bilan radiologique osseux :
  - Présence de nombreuses petites lacunes de la voute.

- Radio pulmonaire : Ne met rien en évidence.

- Scintigraphie cérébrale :
  - Zone suspecte dans la région pariéto occipitale de l'hémisphère droit.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales : 75 gr/I.000,
  - Albumines : 39,3,
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 5
    - Alpha 2 : 11,7
    - Bèta : 9
    - Paraprotéine et gamma : 35

- Myélogramme :
  - Cellules myélomateuses volumineuses parfois géanges. Elles sont souvent pluri-nuclées et montrent des images de mitoses et d'amitoses.

- Immunoélectrophorèse du sérum :
  - IgA considérablement augmentées,
  - Ig G normales.

- Electrophorèse des urines :
  On retrouve les fractions protéiques du sérum et surtout une protéine peu mobile très importante.

- Immunoélectrophorèse des urines :
  - Toutes les protéines du sérum sont présentes,
  - Présence en position gamma d'une protéine de Bence Jones de type Kappa.

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2 gr
  - Taux de Prothrombine : 56 %
  - Tests hépatiques : Thymol :92
    Hanger : +++
    Gros : 1,5

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,22
  - Albuminurie : 0,25. Présence de Bence Jones.

- Bilan sanguin :

  - V.S. : I38
  - F.N. : GR : 3.500.000
    GB : 6.400
    Plaquettes : 320.000

TRAITEMENT :

- Eudoxan 400 mg/ 48 heures par voie I.V. pendant 4 mois,
- MELPHILAN 8 mg/J pendant 1 semaine puis 4 mg/J,
- Corticïdes 40 mg/J,
- Anabolisant : 2I M/Semaine.

CONCLUSION

Dysglobulinémie de type IgA à chaine légère kappa avec infiltration plasmocytaire. Bonne sensibilité à la thérapeutique qui améliore les signes fonctionnels et amène la disparition de la paraprotéine.

OBSERVATION N° 25

UG... Marguerite, née le I7.5.I887

Vient en consultation le 26.8.I968, âgée de 8I ans pour "hépatomégalie galopante" envoyée par son médecin traitant.

ANTECEDENTS :
- 14 enfants,
- Lithiase vésiculaire diagnostiquée depuis 20 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
- depuis 1 mois : anorexie, perte pondérale, douleurs de l'hypochondre droit. Pas de troubles du transit.
- Découverte à l'examen médical d'une hépatomégalie qui progresse très rapidement.

EXAMEN CLINIQUE :
- Gros foie marronné,
- Pas d'adénopathies

EXAMENS PARACLINIQUES :

- Scintigraphie hépatique : importante image lacunaire au niveau du lobe droit.
- Transit gastroduodénal : normal.
- Myélogramme :
  - Aplasie myéloïde globale. Infiltration plasmocytaire abondante constituée d'éléments cytologiquement atypiques, caractéristiques d'un myélome plasmocytaire.
- Electrophorèse du sérum :
  - Protides sériques totaux : 50 gr/I.000
  - Albumines : 37,7
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 10,1
    - Alpha 2 : 18
    - Bèta : 12
    - Gamma : 22,2

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma.

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 2,40
  - Taux de prothrombine : 65 %
  - Tests hépatiques :
    - Hanger : +
    - Gros :2

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,66
  - Albuminurie : néant

- Bilan sanguin :
  - V.S. : I25
  - F.N. : GR : 3.700.000
    GB : 4.400
    Plaquettes : I20.000
    Fibrine : 6,9

TRAITEMENT :

Le diagnostic de myélome est posé mais, tenant compte de l'âge de la malade, aucun traitement n'a été entrepris.

EVOLUTION :

Décès le 20 septembre I968

CONCLUSION :

Présence d'une paraprotéine migrant en position gamma associée à une infiltration plasmocytaire atypique au niveau de la moelle.

Il semble qu'on puisse affirmer le diagnostic de maladie de Kahler, bien qu'il n'y ait pas d'immunoélectrophorése pratiquée.

La seconde éventualité serait une dysglobulinémie rencontrée dans le vieillard, mais la VS à I23 associée à l'anémie n'est plus en faveur de cette étiologie.

OBSERVATION N° 26

VES .... Julien, né le 9.I.1893

Première consultation le 28.4.1969, âgé de 76 ans pour bilan complémentaire à la suite d'une fracture pathologique.

ANTECEDENTS :
- Cure herniaire bilatérale il y a 2 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE :
- contusion thoracique droite il y a 1 an,
- un mois plus tard sensation de craquement au même niveau avec augmentation de douleurs thoraciques,
- Perte de 4 kgs en 6 mois.

EXAMEN CLINIQUE :
- Pale, subfébrile : 37,8
- Asthénie,
- Douleurs à la percution de la 10° côte droite et de D8,
- Cardiovasculaire : hypertrophie ventriculaire gauche.

EXAMENS PARACLINIQUE :

- Bilan radiologique osseux :
  - Crane : petites lacune de la voute cranienne
  - Thorax : ostéolyse de l'arc moyen et postérieur de la 10° côte droite. ostéolyse de l'arc postérieur de la 8ème côte.
  - Rachis : décalcification importante des vertèbres cervicales de C3 à C6.

- Electrophorèse du sérum :
  - Protéines totales aériques : 92gr/I.000
  - Albumines : 19,4
  - Globulines :
    - Alpha 1 : 4,1
    - Alpha 2 : 4,2
    - Bèta : 7,1
    - Paraprotéine gamma : 65,3

  Paraprotéine de mobilité gamma.

- Myélogramme :
  - Pullulation de plasmocytes anormaux,
  - lignée myéloide normale nettement aplasique.

- Immunoélectrophorèse :
  - Présence d'IgG en quantité anormalement importante,
  - Diminution des IgA et des IgM.

- Bilan rénal :
  - Urée : 0,47
  - Albuminurie : 2 gr. Présence de Bence Jones.
  - Pas d'hématurie ni de Leucocyturie microscopique.

- Bilan hépatique :
  - Cholestérol : 1,50
  - Taux de prothrombine : 58 %
  - Tests hépatiques : Thymol : 10
    Hanger : +
    Gros : 2

- Bilan sanguin :
  - V.S. : 158
  - F.N. : GR : 2.650.000
    GB : 6.200
    Plaquettes : 200.000
    Fibrine : 2,5
  - Phosphatase - alcaline : 1,5 uB
    - acide : 4 uP

TRAITEMENT :

- Radiothérapie : cobalt : 2200 R. sur lésion costale,
  2200 R. sur lésion vertébrale.
- Melphalan : 8 mg/J
- Corticoïde : 20 mg.

EVOLUTION :

Le 13.6.1969 :
- douleurs au niveau de la région scapulaire gauche,
- Radio : lacune humérale gauche,
  lacune de la 7ème côte gauche,
  non apparentes sur les radio précédentes.

- VS : 72
- FN : GR : 3.700.000
  GB : 3.500

Le I9.6.I969 :

- Apparition brutale d'une cécité totale du côté gauche accompagnée d'un malaise avec chute de la T.A.
- E.C.G. fibrilation auriculaire. rythme à I50/S, dissociation auricule ventriculaire, signes d'ischémie antéro latérale.
- fond d'oeil gauche : tableau de thrombose de l'artère centrale de la rétine.

Le malade décède dans les jours suivants.

CONCLUSION :

Dysglobulinémie de type IgG associée à une infiltration plasmocytaire anormal : Maladie de Kahler. Evolution rapide avec fracture pathologique et symptomatologie vasculaire : ischémie myocardique antéro-latérale, cécité par trombose de l'artère centrale de la rétine : peut on rattacher cette maladie thrombosante à une hyperviscosité due à l'hyper-protidémie.

OBSERVATION N° 27

MAR .... Albert, né le 8.6.I893

Entre dans le service le I5.4.I969, âgé de 76 ans pour rectorragie chez un malade suivi en consultation externe pour myélome depuis 2 ans.

Examens pratiqués dans les années prédédentes :

- Electrophorèse sérique :
  - protéines totales : 98 gr/I.000
  - albumines : 38,6
  - Glbulines :
    - Alphal: 6,8
    - Alpha2: 9,3
    - Bèta : 12,9
    - Gamma : 32,4

Parapropéine migrant dans la zone des gammas.

- Immunoélectrophorèse du sérum :
  - arc de précipitation très marqué au niveau des IgG.

- Myélogramme :
  - la moelle est infiltrée à 80 % par des plasmocytes dystrophiques certains polynuclées.

EXAMENS CLINIQUES ET EVOLUTION :

- A l'entrée :
  - Malade en collapsus,
  - Rectoragie d'un litre de sang,
  - Bilan sanguin : V.S. 70
    F.N. GR: 2.650.000
    GB : 5.200
  - Taux de prothrombine : 80 %
  - Tests hépatiques : Hanger : +
    Thymol : 8

- Traitement : transfusion et réanimation intraveineuse.

- Le lendemain :
  Obnubilation, entrecoupée de période de réseil avec agitation.

- Le 21.4.1969 :
  Aggravation de l'état général, malgré l'arrêt des hémorragies. Décès du malade.

NECROPSIE :

Présence d'un myélome plasmocytaire avec infiltration médullaire diffuse et atteinte de ganglions médiastinaux qui sont le siège de dépot amyloide. Il n'y a pas d'infiltration plasmocytaire anormale dans les autres viscères.

CONCLUSION :

Dysglobulinémie de type IgG avec infiltration plasmocytaire : Maladie de Kahler. Décompensation brutale par hémorragie rectale.

MALADIE DE KAHLER

La maladie de Kahler est une hémopathie maligne portant exclusivement sur la lignée plasmocytaire. Elle se caractérise par un triple syndrôme :

- Radio clinique,
- Hématologique : plasmocytose médullaire,
- Protidique : dysglobuliménie.

Les premières descriptions de la maladie sont dues à Rustizky qui, en I873, crée le terme de myélome multiple. Kahler en I889 fit le premier la syntèse des principaux signes cliniques puis Wright en I900 décrivit la nature plasmocytaire des tumeurs osseuses. Bence Jones découvrit dans les urines des myélomateux la protéine qui porte son nom. L'importance des perturbations proténiques fut remarquée par Ellinger puis par Magaus-Lévy, celle de la réaction plasmocytaire de la moelle par Rohr, enfin des travaux récents ont permis de préciser davantage la nature des protéines du plasma.

ETUDE CLINIQUE :

1°) Etiologie clinique : Hémopathie relativement rare, elle frappe surtout les sujets âgés : 95 % après 40 ans.
Les hommes plus souvent que les femmes : 2 cas sur 3.

TABLEAU N° I : Age lors de la découverte.
Nombre d'atteintes d'après le sexe.
(I5 Kahler diagnostiqués sur 27 observations)

	inférieurs à 40 ans	De 40 à 60 ans	de 60 à 80 ans	Au dessus de 80 ans	Total
♂	0	3	4	0	7
♀	0	2	6	0	8

2°) Début : Il est insidieux très lentement progressif quelquefois la découverte est fortuite. Les premiers symtômes sont souvent les douleurs sourdes diffuses vagues : d'origine osseuse, elles siègent fréquemment aux côtes, au tronc à la racine des membres: souvent on les attribue pendant loggtemps, en raison de l'âge du patient au rhumatisme chronique.

Chez d'autres sujets, la paleur anémique, l'hyperthermie, l'asthémie avec l'amaigrissement, révèlent l'affection. Ailleurs les troubles urinaires prédominent avec l'albuminerie, comme signe majeurs, des signes neurologiques peuvent apparaître que certains auteurs rattachent aux atteintes osseuses du rachis, d'autres à une névrite en relation avec l'hyperprotidémie. Il est fréquent que le syndrome soit brusquement dévdlé par une fracture spontanée.

TABLEAU N° 2 : Signes révélateurs d'appel sur 15 Maladie de Kahler diagnostiquée.

signes révélateurs	N° des observations	pourcentage
asthénie progressive	4 - 7 - I6	3/I5
hyperthermie	4 - 7	2/I5
amaigrissement	4 - 11 - 16	3/I5
adénopathie	1	1/15
syndrome hémorragique troubles de la crane sanguine		0/I5
signes oculaires	16	1/15
signes osseux		
- douleurs	3.6.7.9.II.I7.2I.23 24	9/I5
- fractures pathologiques	9 - 24 - 26	3/I5
- tumeur osseuse	I4	I/I5
découverte fortuite	7	I/I5
signes neurologiques atteinte radiculaire	11	1/15

3°) Symptomatologie à la période d'état :

a) les signes osseux : ils sont fondamentaux.

Les douleurs osseuses :

Restent au premier plan comme à la période d'installation : douleurs diffuses, sourdes ou violentes, permanentes avec des paroxysmes; elles sont surtout marquées la nuit. D'abord imprécises, généralisées elles deviennent bientôt fixes; plus fréquentes siégeant généralement sur le rachis, les côtes, le bassin ou la pression l'exarcerbe, plutôt que sur les os longs des membres.

Spontanées, ces douleurs peuvent être aussi provoquées par la pression des segments osseux atteints.

Elles revêtent souvent l'aspect d'algies radiculaires bilatérales et symétriques de siège variable : théraciques, lombo-abdominale, ou sciatique. Elles sont alors plus directement évocatrices de lésions osseuses vertébrales et elles traduisent assez fréquemment un début de compression médullaire dont il faut rechercher attentivement les signes.

Les fractures :

Spontanées, se produisent dans 7 cas sur 15 de nos cas. Mais peu douloureuses, elles restent quelquefois inaperçues et sont une découverte de bilan radiologique. Parfois, elles s'extériorisent par une douleur violente.

Elles siègent quelquefois sur les membres, mais atteignent surtout le rachis et les côtes. Fait assez inattendu, les fractures se consolident dans les délais normaux.

Les tumeurs osseuses :

On les rencontre surtout sur les os plats : gril sterno costal, crâne, maxillaire inférieur, il est important de les rechercher systématiquement par la palpation. Elles se présentent comme des tumeurs dont la taille varie entre celle d'une noix et d'une orange où l'on observe le classique crépitement en coquille d'œuf. Elles seront souvent remplacées au niveau du crâne par des dépressions en cuvette de taille variable, correspondant à des pertes de sustance osseuse.

De grandes déformations squelettiques sont possibles, dues à la décalcification et aux fractures Le tassement de la taille est souvent un signe précoce. Classiquement on décrit des déformations du rachis à type de cyphose, cyphoscoliose, gibbosité, que nous avons retrouvées dans quelques observations.

Les signes radiologiques :

Ils sont la traduction de l'atteinte osseuse. Ils sont retrouvés dans 85 à 95 % des cas d'après les statistiques récentes (J. BOUSSER).

Dans 12 / I5 de nos cas.

La lacune à l'emporte pièce constitue l'image classique et hautement évocatrice du myélome.

Elles siègent essentiellement sur le crâne, les côtes, le rachis, le bassin, les os longs des membres surtout dans leur segment proximal. Les variations sont grandes : depuis la grande géode réalisant une véritable souflure sans travée osseuse à l' l'intérieur , élargissant ou évidant tout un segment osseux, érodant la corticale, souflée parfois par la prolifération tumorale qui la fait éclater, (ceci correspondant aux tumeurs découvertes à l'examen clinique), jusqu'aux micro géodes dessiminées D'autres aspects peuvent être réalisés : ostéoporose, décalcification, homogéne diffuse.

Un caractère négatif est très important, c'est l'absence de toute condensation osseuse. Celle-ci n'a été signalée par certains auteurs que dans quelques observations exceptionnelles ou au niveau d'un foyer de fracture.

Remarquons enfin que l'extension de ces lésions osseuses est très variable. Si elles sont fréquemment très étendues, frappant plusieurs os, à l'opposé il existe des cas où il faudra radiographier le squelette entier pour parvenir à mettre en évidence des lésions encore très localisées.

Nous résumons dans le tableau ci-dessous la fréquence des signes d'atteinte osseuse dans le Kahler que nous avons retrouvé dans l'étude de 15 observations:

TABLEAU N°3 : signes osseux

	N° des observations	pourcentage
douleurs	3,6,7,9,11,14,17,21,23,24,26	11/15
fractures pathologiques	6,7,9,14,23,24,26	7/15
Tumeurs osseuses	14, 23	2/15
Géodes radio	3,6,7,9,11,14,16,17,21,23,26	12/15
Aspect ostéoporotique du squelette (seul)	1	1/15
Absence de tout signe osseux	4	1/15

b) Les autres signes :

L'altération de l'état général est un signe souvent précoce : l'asthénie et l'amaigrissement sont importants. La paleur est en rapport avec l'anémie.

- la fièvre :
  Elle est fréquente; le plus souvent. Il s'agit d'un fébricule, rarement d'une forte fièvre.
- l'hépatomégalie : Nous la retrouvons dans deux de nos observations. Elles est généralement discrète et serait due à une infiltration plasmocytaire de l'organe.
  Nous verrons plus loin son retentissement biologique sur les fractions hépatiques notamment. La scintigraphie le confirmera.

c) La splénomégalie :

Elle accompagne souvent l'hépatomégalie;
Elle est certainement discrète classiquement présente dans 20 à 30 % des cas.

d) Les adénopathies :

Ce sont surtout des microadénopathies; parfois elles atteignent un volume important. Leur biopsie montre une importante infiltration de cellules plasmocytaires caractéristiques du myélome.

e) Troubles neurologiques :

Les lésions osseuses entrainent souvent des signes nerveux de compression : douleurs en ceinture syndrome radiculaire. Quelquefois s'installe très rapidement une paraplégie.

La radiographie mettra en évidence le siège de la compression.

D'autres manifestations neurologiques telle que paralysie des nerfs craniens s'observent parfois : (syndrome de Garcin observation n° 24).

Signalons encore les atteintes périphériques à type de multinévrite qui sont moins fréquentes que dans la maladie de Waldenstrôm et que certains auteurs rattachent à l'hyperprotidémie.

En dehors des compressions radiculaires ou médullaires fréquentes, liées à l'atteinte rachidienne, et des lésions des nerfs craniens, il faut isoler les manifestations encephalitiques qui appartiennent au groupe des encephaloses dysprotéinémiques: cause de décès assez fréquente. Elles se manifestent par un état de désorientation qui précède de peu un coma irréversible.

f) Atteintes rénales :

Classiquement ce sont les plus importantes Geschikter et Copelaud estiment que l'atteinte rénale peut être retrouvée dans 70 % des cas.

Elles se manifestent :

- par une protéinurie isolée ou protéinurie Bence Jones qui n'est pas toujours mise en évidence.
- Parfois une néphrite subaigue ou chronique avec protéinurie hyperazotémie modérée et leucocyturie dépassant 20.000 /m avec de plus présence de gros cylindres hyalins : les ..

cylindres vitreux de Magnus Levy. Hypertension et oedéme sont généralement absents.

- Insuffisance rénale aigue par anurie a été souvent décrite comme la conséquence de l'U.I.V. Dans 2 observations une U.I.V. a pourtant été réalisée sans entrainer cette complication.

g) Manifestations pulmonaires : ce sont surtout des accidents pulmonaires infectieux à répétition.

h) La peau : Des nodules de perméation apparaissent souvent au cours de l'évolution, dont la taille, la localisation et le nombre sont très variables. La radiothérapie amène facilement leur régression.

i) Le tractus digestif peut être atteint : diarrhées, constipation, hémorragie intestinale, crises douloureuses traduisant une localisation digestive. Nous en avons noté 1 cas.

j) Des localisations glandulaires : seins, ovaires, testicules, pancréas surrénales. glande salivaire peuvent être atteints.

k) Un syndrôme hémorragique existe parfois. Il reste généralement discret. Les échymoses, les épistaxis, les hémorragies digestives en sont les manifestations les plus habituelles.

ETUDE BIOLOGIQUE :

1° - L'hémogramme :

On retrouve l'anémie dans de très nombreux cas, elle est de degré variable, le plus souvent normochrome et normocytaire, quelquefois les hématies s'aglutinent en pile donnant lieu au phénomène du rouleau. Il est fréquent de constater la présence de quelques plasmocytes.

Les plaquettes sont généralement diminuées, et les bilans de coagulation (observation n°2 : montre une thrombopathie, (décellée par le test de génération de la thromboplastine) par déficit en facteur 3 plaquettaires.

2° - La vitesse de sédimentation :

Elle est toujours très accélérée : dépasse généralement 100 mm à la première heure. Elle est liée à l'hyperprotidémie de même que le phénomène du rouleau cité plus haut et qui doit attirer l'attention immédiatement.

3° - l'hyperprotidémie :

S'observe fréquemment surtout en fin d'évolution. Le taux de protides sériques dépasse couramment 100 g. par litre.

4° - L'atteinte hépatique va se traduire par :

- des tests de floculations très perturbés en relation avec l'hyperprotidémie,
- un taux de prothrombine abaissé dans tous les cas,
- un taux de cholestérol très fréquemment effondré.

5° - Troubles de la répartition du calcium :

L'hypercalcémie et l'hypercalciurie classiquement décrites n'ont pu être mises en évidence dans nos observations. La plupart des sujets avait une calcémie normale.

6° - Le myélogramme :

C'est un temps essentiel du diagnostic puisque c'est grace à lui que l'on peut affirmer le plus souvent le myélome.

Il va mettre en évidence deux precessus :

- une raréfaction du tissus myéloïde normal portant également sur les trois lignées et dont on aperçoit le reflet dans le sang périphérique.
- une prolifération plasmocytaire qui généralement est évidente : plasmocytes sont parfois les seuls éléments visibles ou presque, leur pourcentage est pourtant variable suivant les cas de 30 à 80 % en moyenne. Il arrive que ce pourcentage soit faible (moins de 10 %). Fait important à savoir, la répartition de la nappe plasmocytaire n'est pas uniforme dans la moelle osseuse : la ponction sternale est une ponction à l'aveugle, une nouvelle ponction répétée en un point différent du sternum ou pratiquée dans la crête iliaque ou sur une côte (si possible au niveau d'une tumeur), apportera souvent la preuve d'un plasmocytome. Il est parfois nécessaire de recourir à une

d'abord "buveront 100 ml à la première
heure". Elle ont lieu à l'appareillage de
la même que le phénomène a mesuré, mis
pour but et qui tels exclure l'intention
d'abstenir.

3° - L'hypermétabolisme :

S'observe fréquemment autour un fil
d'excitation. Le taux de protéine est élevé

4° - L'hétérine hépatique va se traduire par :
- une baisse de l'homéostasie très pertur-
bée en relation avec l'hyperprotidémie,
- un taux de protéinurie abondant dans

5° - Troubles de la répartition du calcium :
L'hyperprotidémie et l'hyperalbumi-

on évidence dans ces observations. La plu-
part des malades avait une calcémie normale.

6° - Le cycle urique :
Il a été montré que l'on peut retrouver le
produit de l'urée économat du diurnome
puisque c'est grâce à lui que l'on peut retirer le

Il va de soi qu'en évidence deux facteurs :
- une fermentation du tube digestif normal par-
tant également sur les trois fractions et dont on opère
soit le reflet dans le sang périphérique.

ces derniers : plasmocytes sont parfois les seuls élé-
ments viables ou presque, leur morphologie est remar-
quablement préservée par ces 10 à 20 h en moyenne.
Il arrive que ce pourcentage soit faible (moins de
10 %). Fait important à signaler, la répartition de la
masse plasmocytaire n'est pas uniforme dans le moelle
osseuse : la ponction sternale est positive à
l'exemple, une ponction pour rien faite en un point
différent ou par une côte (ni pourtant ni sans d'une
lésion. Il est parfois nécessaire de recourir à une

à une bilopsie osseuse pour établir le diagnostic. Il peut s'agir de plasmocytes normaux, mais souvent les cellules sont anormales atypiques ou franchement monstrueuses.

Le plasmocytome peut être retrouvé dans les ganglions lorsqu'il existe des adénopathies.

ETUDE BIOCHIMIQUE ET IMMUNOLOGIQUE :

Lorsque l'attention du médecin est attirée par la symptomatologie, clinique, radiologique et biologique évoquant le myélome, il est nécessaire de faire pratiquer l'électrophorèse du sérum, afin de mettre en évidence l'anomalie protéique, sérique ou urinaire, qui permet de conclure à une dysglobulinémie monoclonale.

1er temps : Electrophorèse du sérum et des urines:

Trois cas peuvent se présenter :

a) il existe un constituant anormal en bande étroite à la fois dans le sérum et les urines.
b) il existe une dysglobulinémie monoclonale uniquement dans le sérum sans protéine de Bence Jones urinaire.
c) il existe uniquement une protéine de Bence Jones dans les urines.

Le sérum peut présenter dans de tels cas une forte diminution des gamma globulines normales.

Dans ces trois cas, le diagnostic de dysglobulinémie monoclonale peut être affirmé.

2èmé temps : Immunoélectrophorèse.

Elle vise à établir le type immunochimique de l'anomalie sérique observée dans les électrophorèse. Elle aboutit à définir le type IgA ou IgG de para - protéine sérique, et à noter l'existence de déficit portant sur les immunoglobulines anormales.

3ème temps : Confirmation du caractère monoglonale de l'anomalie sérique.

En effet, nous avons parlé dans la structure des immunoglobulines. Si l'anomalie observée ne représente qu'une seule espèce moléculaire, elle ne peut comporter dans sa molécule qu'un seul type immunochimique de chaine légère soit Kappa, soit Ladda : celles-ci sont définies grace à un immuno sérum anti Kappa et anti Labba.

à une biopsie osseuse pour établir le diagnostic.
Il peut s'agir de plasmocytome [illegible], mais souvent les cellules sont anormales atypiques ou franchement [illegible].

[illegible]

[illegible] glions lorsqu'il existe des adénopathies.

ÉTUDE [illegible] ET IMMUNOLOGIQUE :

Lorsque l'attention du médecin est attirée par la symptomatologie, clinique, radiologique et biologique évoquant le myélome, il est nécessaire de faire pratiquer l'électrophorèse du sérum, afin de mettre en évidence l'anomalie protéique, sérique ou urinaire, qui permet de conclure à une dysglobulinémie monoclonale.

<u>1er temps</u> : Electrophorèse du sérum et des urines

Trois cas peuvent se présenter :

a) il existe un constituant anormal en bande étroite à la fois dans le sérum et les [illegible].

b) il existe une dysglobulinémie monoclonale uniquement dans le sérum sans protéine de [illegible].

c) il existe uniquement une protéine de Bence Jones dans les urines.
Le sérum peut présenter dans de tels cas une fort[illegible]

[illegible]

Dans ces trois cas, le diagnostic de dysglobulinémie monoclonale peut être affirmé.

<u>[illegible]</u> : [illegible]

Elle vise à établir le type immunochimique de l'anomalie sérique observée dans les électrophorèses. Elle permet de définir le type IgA ou IgG de protéine sérique, et à noter l'existence de déficit [illegible].

<u>3ème temps</u> : Confirmation du caractère monoclonal de l'anomalie sérique.

En effet, nous avons précisé dans la structure des immunoglobulines. Si l'anomalie observée ne possède qu'une seule espèce de chaînes [illegible], elle ne peut [illegible] [illegible] qu'un seul type immunochimique de chaîne légère soit Kappa, soit Lambda : elles sont identifiées grâce à un immuno sérum anti Kappa et anti Lambda.

4ème temps : Confirmation des résultats obtenus par les électrophorèses en gel d'amidon du sérum des urines, où les immunoglobulines G et A migrent sur une position qui leur est propre à chacune.

5ème temps : Il consiste à pratiquer certains examens complémentaires ayant pour but de préciser certaines propriétés physico chimique particulière de la paraprotéine sérique ou urinaire.

Ce sont notamment :

a) la recherche de la nature cryoglobulinémique possible de la paraproteine.
b) la recherche d'une pyroglobuline.
c) la mesure quantitative des immunoglobulines appartenant à un type immuno-chimique différent. Par exemple, évaluation quantitative des gamma G au cours d'un myélome à gamma A.

Conclusion :

Dans sa statistique personnelle, portant sur 450 cas de dysglobulinémie monoclonale S. M. Fine a observé que la présence d'une paraprotéine gamma A ou gamma G ou protéine de Bence Jones peut être rattachée avec certitude au myélome dans 86 % des cas.

Dans ces cas le diagnostic est porté sur l'association de ces paraprotéines avec la plasmocytose médullaire et les lésions osseuses décellées à la radio.

Les paraprotéines appartiennent alors dans 90% des cas, au type gamma G gamma A (Gamma G 50%, gamma A 3I%).

Dans 10 % des cas environ, le sérum ne présente aucune anomalie importante à l'exception parfois d'un minima du type chaine légère Kappa ou Lambda difficile à mettre en évidence par électrophorèse et analyse immunoélectrophorétique du sérum. Ce sérum se caractérise au contraire par une diminution importante de la zone des immunoglobulines. Le diagnostic biochimique repose alors essentiellement sur l'existence d'une protéine Kappa ou Lambda (observation appartenant à un seul type immunologique Kappa ou Lambda (observation n°I9).

Type II : Combinaison des résultats obtenus par les électrophorèses en gel d'agarose en séries lourdes, où les immunoglobulines G et A migrent en une position qui leur est propre à chacune.

Type III : Il consiste à pratiquer certains compléments ayant pour but de provoquer

de la paraprotéine cryptique ou inhibée.
De sont notamment :

a) La recherche de la lourde cryptique de la paraprotéine.
b) La recherche d'une cryoglobulinémie.
c) La recherche quantitative des immunoglobulines appartenant à un type immunologique à chaîne A.

Dans au cytologique normal, portant sur 500 ou de dysglobulinémie monoclonale B. Il a observé que la présence d'une hémoglobine gamma A ou gamma G ou protéine de Bence Jones peut être retrouvée avec certitude en quelque dans 6% à des cas.

Dans ces cas, la différenciation est portée sur l'immunoélectrophorèse avec la différenciation de ces paraprotéines sera réalisée à la recherche des chaînes légères.

Les paraprotéines apparaissent alors dans 95% des cas, au type gamma G gamma A (gamma G 90%, gamma A 8%).

Dans 10 % des cas environ, le sérum ne présente aucune anomalie décelable à l'immunofixation (cas primaire du type de la Maladie Kappa ou Lambda exclusive à membre ou d'une chaîne légère). Ce type immunoélectrophorétique du sérum. Ce serait en effet au contact de ces cellules lymphoïdes B que se fixeraient les immunoglobulines. La cellule lymphoïde mature reconnaît alors un antigène spécifique, il y a transformation (clonale) en cellule plasmocytaire à un seul type immunologique (chaîne légère ou lourde

FORMES CLINIQUES :

L'invasion plasmocytaire de l'organisme peut être fort variable, ceci rend compte des différentes formes cliniques rencontrées et des difficultés de diagnostic de certains myélomes pourtant généralisés.

1° - Formes à prédominance osseuse :
Elles représentent ainsi que nous l'avons vu la majorité des cas : quelques types particuliers peuvent être isolés.

a) La myélomatose décalcifiante diffuse décrite par Weistenbach et Lièvre : ici les lacunes sont remplacées par une décalcification importante diffuse avec aspect ostéoporotique du squelette. Ce sont les altérations humorales et le myélogramme qui permettront de reconnaître le Kahler. (observation n°1).

b) Il existe aussi d'exceptionnel myélome solitaire qui ne s'acompagne pas des anomalies sérologiques, urinaires et médullaires propres à la maladie de Kahler. Le diagnostic de plasmocytome solitaire est alors basé sur la ponction biopsie de la zone suspecte. Certains de ces myélomes solitaires peuvent guérir par ablation chirurgicale suivie de radiothérapie, mais il est aussi vrai qu'ils sont parfois le prélude à une généralisation myélomateuse les plus typique (observation n°1).

c) On peut rapprocher de ces myélomes solitaires, les plasmocytomes extra-osseux qui siègent notamment dans le spère naso-pharyngée (pharynx, amygdales, fosses nasales, langue, épiglotte). Des plasmocytomes pulmonaires ainsi que du tube digestif ont pu être rapportés. Ici encore la diffusion secondaire est fréquente.

2° - les formes rénales : elles sont importantes à connaître (1 cas). Ce peut être une protéinurie isolée, dont le caractère de thermosolubité peut échapper et qui peut précéder de plusieurs mois ou années l'apparition du syndrome osseux.

Dans d'autres cas : protéinurie, hyperzotémie, leucocyturie avec absence d'oedème et d'hypertension font rechercher, soit une pyélonéphrite subaiguë, soit une malformation congénitale.

L'U.I.V. est pratiqué et le myélome est révélé (par des géodes qui apparaissent sur le bassin), mais surtout classiquement par une anémie brutale dont le pronostic est extrèmement grave.

3° - Les formes hématologiques :

a) les formes où prédominent l'anémie,
b) les formes hémorragiques.

Des hémorragies cutanéo-muqueuses peuvent s'observer comme nous l'avons cité plus haut. Elles sont liées, soit au déficit des fonctions plaquettaires, soit à des lésions capillaires dues à l'hyperprotidémie.

c) la leucose à plasmocyte :

Elle réalise classiquement un tableau très proche de celui de la leucémie aigüe :

- anémie fébrile,
- mauvais état général,
- syndrôme hémorragique,
- signes buco-pharyngés,
- polyadénopathies - hépatosplénomégalie.

Par contre, les signes osseux sont discrets ou absents.

Sur le plan hématologique, outre l'anémie extrème, il existe une cryptoleucose accompagnée d'une leucémie à plasmocyte avec leucocytose à 20 à 40.000 et plus dont 80 % de plasmocyte plus ou moins pathologiques. Le myélogramme et profil protidique sont superposables à celui de la forme typique. L'évolution est rapidement mortelle.

d) Le myélome avec amylose mérite d'être isolé. DANON et D. HUREZ soulignent que parmi 50 amyloses primitives ou secondaires 15 seulement s'accompagnent d'une paraproteine sérique. Parmi ces 15, 7 sont des maladies de Kahler ou de Wasdenström : les 8 restantes ont une paraprotéine IgG ou IgA sans signe de myélome (observation n°IO).

e) Myélome avec hyperlipidémie :

Le myélome s'accompagne habituellement d'hypolipidémie et d'hypocholestérolémie, Hermans a individualisé certains cas où le myélome s'accompagne d'une hyperlipidémie très élevée atteignant 30 à 50 gr. et même davantage.

Les manifestations cliniques sont possibles : xanthomes cutanés, xanthélasma, athérosc à évolution rapide. L'hyperlipidémie serait due à la globuline myélomateuse qui se comporterait comme un anticorps, anti hypoprotéine (Beaumon).

EVOLUTION :

Certains cas exceptionnels de plasmocytome solitaire mis à part, les myélomes sont des affections malignes constamment mortelles.

L'évolution en moyenne est assez courte, comprise entre un an et IO ans environ.

Elle peut se faire suivant plusieurs modes :

- la cachexie est l'aboutissement fréquent du myélome; entrainée par les troubles digestifs, l'anorexie, la fièvre.
- la tendance aux infections doit aussi être soulignée : elle est d'après certains auteurs en rapport avec le déficit en immunoglobulines normales. Elles sont surtout pulmonaires.
- mais chacun des éléments du syndrome clinique ou biologique du myélome peut être ou devenir prédominant et conduire le malade à la mort.

1° - Les lésions osseuses : déterminent parfois comme nous l'avons vu, des compressions médullaires ou intracranienne qui suivant leur localisation entrainent rapidement l'évolution terminale (observation n°). Mais c'est surtout dans les formes qui se prolongent et notamment dans les cas améliorés par la thérapeutique, mais où les lésions osseuses continuent à évoluer que les déformations deviennent considérables au niveau du thorax notamment. Le retentissement sur les fonctions cardiaques et respiratoires est alors important, favorisant les infections pulmonaires qui évoluent très vite vers un état d'asphyxie entrainant rapidement la mort.

2° - L'insuffisance rénale est aussi une éventualité assez fréquente.

3° - Enfin les manifestations hémorragiques peuvent être foudroyantes et mortelles.

DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de myélome peut être facile ou à l'opposé n'être posé que des mois, voire des années après l'apparition des premières manifestations.

Le plasmocytome solitaire, s'il est osseux et selon son aspect pourra faire discuter la tumeur à myéloplaxe, l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing, un mal de pott, une métastase unique d'Epithélioma. Le plus souvent se ne sera qu'à la biopsie que cette tumeur rare des os sera reconnue.

Les formes osseuses diffuses peuvent poser certains problèmes diagnostiques avec les métastases cancéreuses mais celles ci ne sont que très rarement purement ostéolytiques et le symdrôme humoral, la ponction ou même la biopsie osseuse accompagnée de la recherche du cancer primitif permettront le diagnostic.

L'ostéoporose, quelle soit d'origine ou relevant d'une autre cause, comme un traitement prolongé par les corticoïdes, peut être simulé par le myélome : la VS souvent aidera à mettre sur la voie du diagnostic.

Les symtômes rénaux : l'association albuminurie, azotémie, sans hypertension artérielle, ni oédème doit faire rechercher le myélome au même titre qu'une malformation pyélo rénale.

Il parait important de rappeler de penser au myélome devant, une anémie, un syndrôme neurologique à type de compression médullaire ou de multinévrite.

Les difficultés sont rencontrées parfois devant certaines dysprotéinémie d'allure monoclonale. Celles-ci sont rencontrées au cours de lymphosarcome et de réticule sarcome.

Durant, Barry et Léaner considérant toutes ces proliférations atypiques avec dysprotéinémie monoclonales comme des myélomes "anaplasiques".

La plasmocytose médullaire n'est pas un signe pathognomonique : elle est retrouvée dans de multiples syndrômes : métastases de cancer épithélieux, amyloses, supuration chronique, maladie du collagène spondilarthrite ankylosante.... Aussi faudra-t-il étudier avec précision le contexte clinique et se servir des autres perturbation biologique, biochimique et immunologique pour affirmer le diagnostic de maladie de Kahler.

TRAITEMENT :

A) Les moutardes azotées : elles sont au nombre de deux : Le Melphalan et la cyclophosphamide.

a) le Melphalan : est une moutarde à la phényl- alanine

La posologie peut obéir à plusieurs méthodes :

- la première méthode consiste en l'administration de doses fortes en un temps assez court soit 50 à 60mr par cure de 5 à 6 jours. Ces cures sont répétées toutes les 6 ou 8 semaines. On obtient des résultats dès la deuxième et troisième cure.
- La deuxième méthode comporte au contraire une posologie faible à la dose de 0,08 mg/kg/J. de façon continue, soit 5 mg par jour chez un adulte. La dose est éventuellement modifiée en fonction des résultats hématologiques. Dans cette façon de procéder, les résultats sont plus lents à venir et ne sont nets que vers le 100, 120) jour; Mais l'insuffisance médullaire est moins marquée.
- la troisième méthode est une méthode mixte. Elle implique un traitement continue qui comporte, d'une part un traitement d'attaque à raison de 5mg/J, suivi d'un traitement d'entretien à raison de 2mg/J ou tous les deux jours selon la tolérance hématologique.

Une surveillance très stricte est nécessaire tout le long du traitement. L'hémogramme doit être suivi deux fois par semaine. Un myélogramme sera également controlé tous les mois. Il convient d'arrêter le traitement lorsque le taux des globules blancs tombe au dessous de 2.500 /mm3 et le taux des plaquettes au dessous de 100.000/mm3.

Différents auteurs, après avoir étudié de longues séries de myélome s'accordent à considérer les résultats suivants comme rattachables à l'activité du Melphalan.

1 - diminution de la paraprotéine,
2 - diminution de la protéinurie,
3 - diminution de la plasmocytose medullaire,
4 - la diminution des images radiologiques est exceptionnellement observée. A la rigueur un arrêt de croissance des géodes existantes a pu être noté,
5 - effet incontestable sur le syndrôme douloureux que nous avons rencontré dans 60 % de nos cas.

Les résultats globaux sont difficiles à définir. D'après nos observations, plusieurs traitements ayant chevauchés, il est difficile de dégager l'action propre du Melphalan. On peut recourir au travail de Halleux qui sur 700 observations publiées a observé et recueilli les résultats suivants : 23 % résultats mpyens, 44 % résultats mauvais.

Le Melphalan n'est pas dépourvu d'inconvénients. La leucopénie et thrombopénie sont quasi obligées au cours de traitement obligées en cours de traitement. Elles sont en général transitoires. Leur réparation est aidée par l'administration de Prednisone à la dose de 0,5 mg/kg. A côté des troubles hématologiques, le Melphalan peut être responsable de troubles digestifs : nausées, vomissements, ou cutanée : prurit, éruptions érythémateuseses, alopécie. Dans l'ensemble, à condition d'être bien surveillé, le traitement par le Melphalan est relativement facile à conduire.

b) Le cyclophosphamide : est également une moutarde azotée. Il est spécialisé sous le nom d'Endoxan. Il se présente en ampoules injectables par voie intraveineuse ou intramusculaire dosées à 100 et 200 mg et en comprimés dosés à 50mg. Le traitement d'attaque comporte l'injection intraveineuse quotidienne de 100 puis 200 mg jusqu'à un total de 6 à 10g. Il est suivi par un traitement d'entretien qui comporte l'injection intramusculaire de 200 mg tous les 2, puis comporte l'injection intramusculaire de 200 mg tous les 2, puis les 3 jours, ou l'administration per os de 2 dragées en cure de 2 mois espacées d'un repos de 15 jours.

Ce médicament est habituellement bien supporté; il expose aux mêmes troubles digestifs, à la même alopésie que le Melphalan.

Le produit est plus électivement dépresseur des globules blancs et à ce titre, il peut être préféré au Melphalan dans les formes ayant initialement une thrombopénie importante.

B) La radiothérapie :

Elle conserve son intérêt dans le traitement des lésions osseuses, douloureuses ou des tassements rachidiens qui menacent la moelle épinière.

C) Les traitements hormonaux :

La corticothérapie est indiquée dans des circonstances précises : altération profonde de l'état général, intensité des douleurs, fréquence des hémorragies. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale majeure. Enfin elle est utile pour aider la réparation d'une leucopéine, d'une thrombopéine thérapeutiques.

Les androgénes sont utiles dans les formes hyperalgiques de même qu'à forte dose, en cas d'anémie profonde. Prescrits en traitement très prolongé, ils peuvent contribuer à amender l'anémie.

D) La chirurgie :

Elle mérite d'être envisagée dans les paraplégies par compression. Des succès inespérés ont été rapportés dans de telles circonstances à la suite d'une intervention de décompression ou d'une laminectomie.

E) Les Plasmaphéréses :

Elles consistent en la soustraction de sang en vue d'extraire le plasma suivi de la réinjection au donneur de ses globules rouges. Il semble que l'indication majeure de la plasmaphérèse au cours du myélome soit l'existence d'un syndrome d'hyperviscosité sérique.

F) Les transfusions :

Elles seront utilisées lorsque l'anémie est importante.

G) On peut être amené à prendre bien d'autres mesures thérapeutiques dans le traitement d'un myélome lorsqu'on se trouve en présence de complications.

a) En cas d'insuffisance rénale, il y a lieu de distinguer deux circonstances : ou bien l'insuffisance rénale est majeure et si ni la chimiothérapie, ni la corticothérapie ne sont indiquées, elle relève alors d'un traitement spécifique; ou bien l'insuffisance rénale est modérée, la chimiothérapie n'est pas contre-indiquée, mais on a souligné l'effet cytopéniant plus marqué dans cette circonstance. Il suffit par conséquent de diminuer la posologie et d'augmenter la surveillance hématologique.

b) En cas de complication infectieuse, il faut recourir à un traitement antibiotique vigoureux et à des injections de gamma-globulines à fortes doses (0,5 ml/kg) toutes les 3 semaines.

En conclusion, comme on le voit, le traitement du myélome s'est enrichi ces dernières années; mais sans que l'on puisse encore parler d'amélioration spectaculaire du pronostic.

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM -

Cette affection fut isolée du myélome en 1944 par Waldenström. Pétersen en 1945 décrivit dans le sérum la globuline anormale qu'il appela du nom de macroglobuline en raison de son poids moléculaire élevé. Le développement des méthodes modernes d'analyse: immunoélectrophorèse et ultracentrifugation permirent de séparer cette entité du myélome.

Elle est caractérisée par l'association d'un taux excessif d'IgM et d'une infiltration lympho plasmocytaire de la moelle se traduisant par un symptomatologie clinique doublée de signes biologiques que nous avons étudié.

1°/ Données étiologiques :

La macroglobulinémie de Waldenström atteint 3 fois plus souvent l'homme que la femme. Elle est rare avant 50 ans: les cas relevés dans nos observations se situent entre 50 et 70 ans.

Aucun facteur étiologique particulier n'est retrouvé dans l'étude des antécédents personnels des malades. Basch signale cependant la relative fréquence d'antécédents tuberculeux.

Par contre, des observations de formes familiales de la maladie ne sont pas rares. L'étude systématique des familles des malades a permis de déceler une incidence très élevée d'anomalies des immuno globulines: macroglobulinémie très souvent asymptômatique, taux anormaux des différentes classes d'immunoglobulines, fréquence anormalement grande d'anticorps anti gamma-globulines. S. TANZER et D. LEVEY et d'autres auteurs ont mis en évidence une anomalie chromosomique; présence d'un grand chromosome anormal appelé chromosome "W", mais les caractéristiques de cette anomalie restent encore bien incertaines et sa fréquence est variable selon les auteurs.

2°/ Circonstances de découverte :

C'est le plus souvent à l'occasion d'une asthénie progressive ou d'un amaigrissement important que le malade est examiné. La numération formule révèle alors une vitesse de sédimentation très accélérée ainsi qu'une anémie. Quelquefois se seront des signes hémorragiques qui ouvriront la scène. Mais, le plus souvent la découverte est purement fortuite, c'est souvent la VS qui attire l'attention,parfois le taux anormalement bas du cholestérol.

Contrairement au myélome, il est rare qu'une infection, et à plus forte raison des infections à répétitions, soient un mode d'entrée dans la maladie: il en est de même pour les douleurs osseuses qui ici sont très rares.

3°/ Signes cliniques et radiologiques :

- Une hypertrophie splénique est un signe très fréquent, elle est parfois très volumineuse.

- L'hépatomégalie est souvent associée, mais toujours modérée et de consistance ferme et dure. La ponction biopsie hépatique montre qu'il existe une infiltration lymphoide périportale.

- Les adénopathies superficielles : existent dans la moitié des cas. Elles sont généralisées environ une fois sur deux.

- La lymphographie : modifie sensiblement cette impression clinique de maladie pauci ganglionnaire: en montrant souvent une atteinte diffuse des ganglions profonds. Les aspects élémentaires rencontrés au niveau des ganglions et des réseaux ne sont nullement spécifiques de l'affection et se voient dans les autres lymphopathies, à coté d'aspects normaux ou simplement d'hypertrophie ganglionnaire sans modification de la trame sur lesquels on ne peut affirmer l'existence d'une infiltration hématologique. Il existe des images d'hypertrophie diffuse et homogène avec un aspect ponctué de l'opacification ganglionnaire. On peut même voir des microlacunes.

Plus particulière est une image portant uniquement sur les réseaux avec une stase en amont persistant le 2° jour et des néoformations canalaires réalisant un aspect exubérant du réseau. Les ganglions ne sont pas opacifiés.

4°/ Signes biologiques :

I - Signes Hématologiques -

a) L'anémie : c'est un symptôme inconstant mais fréquent. Retrouvée dans 3 de nos cas sur 3. On peuten distinguer schématiquement 3 types qui peuvent d'ailleurs s'intriquer entre eux.

- L'anémie hémolytique est de constatation fréquente le test de Combs met en évidence les auto anticorps dans 10 % des macroglobulinémie (M. Séligmann)°

- L'anémie hypoplasique : par aplasie du tissu myéloide normal.

- Fausse anémie par dilution, son existence sera démontré par la mesure des volumes globulaires et plasmatique. G. Bilski-Pasquier après étude des volumes globulaires a trouvé une augmentation importante du volume plasmatique, pouvant atteindre deux fois et demi la normale, alors que le volume globulaire reste normal ou même à peine diminué. Ce phénomène s'expliquerait par l'action de masse de la macroglobuline qui augmente considérablement la pression onchotique du plasma et justifie l'indication des plasmophè·èses.

b) La numération des globules blancs est habituellement normale: parfois on note une légère leucocytose, parfois une leucopénie. Uné élévation du chiffre absolu des lymphocytes entre 5 et 10.000 est couramment observé. Une lymphocytose très importante est exceptionnelle.

La disposition des hématies en rouleau est retrouvée aussi fréquemment que dans la maladie de Kahler.

Enfin, le chiffre des plaquettes est normal ou légèrement diminué.

2 - Le myélogramme.

Dans 95 % des cas, le myélogramme est anormal et montre une infiltration lymphoplasmocytaire. Le polymorphysme des cellules lymphoïdes est la particularité la plus nette de ces moelles.

La proportion de ces différents types cellulaires est variable.

Souvent, le diagnostic ne pourra être confirmé qu'après biopsie médullaire ; mais il existe cependant des macroglobulinémie de Waldenström à moelle cytologiquement normale ou à moelle identique à celle d'une leucémie lymphoide chronique.

3 - L'adénogramme :

Il permet de retrouver le prolymorphysme ou le monomorphyse lymphocytaire. Une plasmocytose, une mastocytose, quelques cellules histiocytaires sont assez fréquemment constatées comme dans la moelle. Parfois, le laboratoire conclura à une atteinte chronique non spécifique.

4 - Splénogramme :

Le seul fait intéressant ici est l'importance relativement très grande des plasmocytes spléniques, retrouvés 8 fois sur 10 d'après G. Flandrin.

5 - Ponction biopsie hépatique :

Elle montrerait une infiltration lymphocytaire peri portale.

5°/ Signes biochimiques et immunologiques :

L'électrophorèse et l'immunoelectrophorèse du sérum sont les deux examens essentiels permettant le diagnostic.

L'immunoelectrophorèse: utilisant les immunosérums spécifiques anti IgM permet d'affirmer la nature macroglobulinémique de l'Ig pathologique en montrant un trait de précipitation.

L'électrophorèse du sérum montre l'existence d'un pic anormal dans la région des bèta ou gamma. globulines.

L'électrophorèse en gel d'amidon montre que l'Ig pathologique diffuse peu ou pas, ce qui confirme le poids moléculaire très élevé.

L'ultra centrifugation analytique serait susceptible d'amener des renseignements précis chiffrés sur la quantité de macroglobuline contenue dans le sérum.

Le test de Sia est le plus souvent positif: il y a une bonne valeur d'orientation mais il n'est ni constant ni spécifique.

L'antigénicité des chaines légères de l'IgM peut être recherchée, elle serait le plus souvent d'un seul type: plutôt Kappa que Lambda.

La macroglobulinémie peut avoir des propriétés physico chimique particulières, elle précipite assez souvent d'une manière réversible à 56 % : (pyroglobuline) Plus rarement elle précipite au froid (cryoglobuline). La recherche d'une cryoglobuline d'après Bernadon devrait être systématique car sa présence peut expliquer une vitesse de sédimentation normale. De plus elle peut gêner certains examens biologiques obligeant à les effectuer à 37° et surtout elle peut être responsable de complications particulières telles que des accidents ischémiques des extrémités.

La recherche d'une protéinurie de Bence Jones : est utile mais pour porter un diagnostic elle est en général beaucoup moins importante que dans la maladie de Kahler. Elle est dure au passage dans les urines de chaine légère.

La viscosité sanguine est accrue, atteignant parfois plus de 5 fois la valeur normales. Cette hyperviscosité joue certainement un rôle au même titre que l'hypervolémie dans les complications de la maladie de Waldenström et notamment les accidents nerveux.

D'autres anomalies biologiques peuvent être notées.

- les tests fonctionnels hépatiques sont généralement perturbés.

- Le taux de cholestérol sanguin est presque constamment abaissé, de même que le taux de prothrombine.

6°/ L'évolution :

Elle est trés variable de 1 an à 15 ans après le premier symptôme d'après G.Bliski-Pasquier.

Plusieurs modes évolutifs peuvent être schématisés ils sont surtout fonction de l'importance des complications qui dominent souvent l'évolution.

a) - L'évolution asymptomatique : certains malades gardent des années durant sans autre anomalie chimique et biologique un taux plus ou moins élevé d'IgM.

Certains seulement parmi ceux-là voient leur macroglobuline sérique s'élever et apparaître progressivement une infiltration lymphoide.

b) - L'évolution chronique simple : l'affection reste très bien tolérée pendant des années avec un degré d'anémie permettant une vie normale.

c) - L'évolution maligne : la durée de vie ne dépasse par 2 ans.

d) - L'évolution chronique compliquée.

Les complications classiquement décrites sont essentiellement :

- Les hémorragies : épistaxies, gingivorragies, hémorragies viscérales importantes, purpura des membres inférieurs. Elles sont fréquemment récidivantes et entraînent la mort par leur importance.

- Les complications rénales : bien que plus rares on peu rencontrer les mêmes atteintes rénales que dans le rein myélomateux.

- Les complications neurologiques et sensorielles :

Il s'agit surtout de troubles occulaires : amorose brutale, ambliopie, amputation du champ visuel. Des exsudats et des hémorragies en sont la cause fréquente On a observé une thrombose de l'artère centrale de la rétine.

Il faut aussi mentionner l'aspect particulier du flux sanguin au niveau des vaisseaux conjonctiveaux et des veines de la papilles, réalisant un courant granuleux: ce signe associé à une dilatation des veines rétiniennes donnent un aspect en chapelet de saucisse qui serait évocateur de la macroglobulinémie.

On a décrit des atteintes neurologiques périphériques réalisant une multinévrite.

Une surdité peut être rencontrée.

Enfin, des comas avec perturbation de l'électro-encéphalogramme, régressant après plasmaphérèse ont été décrits.

- Complication cutané :

La biopsie de la peau montre une infiltration du derme moyen par la prolifération lymphocytaire. Cliniquement on décrit un épaississement érythrocyanotique de la face prenant volontiers une topographie en aîle de papillon.

La constatation d'une amylose cutanée a été décrite (Basch).

- Complication pleuro-pulmonaire : les infections récidivantes peuvent dominer la scène clinique bien que moins fréquentes que dans la maladie de Kahler. On note aussi la présence d'adénopathies médiastinales et de micronodules parenchynateux disséminés.

- Complications digestives : l'infiltration lymphoïde peut simuler un cancer au niveau de l'estomac. Un syndrome d'entéropathies exsudative a été signalé dans 4 observations (G. Selignann).

- complications dues à l'association d'un cancer.

7°/ Diagnostic différentiel -

a) La maladie de Kalher

Devant un pic à l'électrophorèse on pense avant tout à la maladie de Kahler. Le tableau clinique est cependant différent et dominé par les signes osseux.

L'infiltration de la moelle par des plasmocytes dystrophiques et l'immuncelectrophorèse permettront de différencier le Kalher de la Macroglubulinémie.

b) La leucémie lymphoïde.

Elle se présente sous un aspect clinique plus ou moins identique à la maladie de Waldenstrom, cependant l'hyper lymphocytose sanguine est exceptionnellement très importante dans la maladie de Waldenstrom et seule les formes aleucémiques de leucámie lymphoide pourraient faire hésiter.

Dans un grand nombre de cas de lymphose chronique existe des modifications des immunoglobulines (voir observation n°) posent des problèmes de diagnostics difficiles.

c) La maladie des chaines lourdes

Récemment décrite par Franklin et collaborateur, elle donne un tableau clinique se rapprochant de la macroglobulinémie. Seules des études immunochimiques précises peuvent apporter la preuve formelle de cette affection en mettant en évidence le fragment Fc.

d) Les macroglobulinémies asymptomatique dont nous avons parlé plus haut.

TRAITEMENT :

Un certain nombre de thérapeutiques ont été proposées dans la macroglobulinémie de Waldenström. Les uns visent à déprimer le clone cellulaire responsable de la sécrétion de protéine anormale, d'autres prétendent lutter contre des effets indésirables de l'excés de macroglobuline.

1°/ Traitement chimiothérapique

Le chlorambucil :

La posologie doit être la suivante : 1/10 mg/Kg/j. soit pour un adulte de 60 kg, trois comprimés de 2mg. par 24 heures.

Le traitement doit être donné de façon continue et adapté suivant la tolérance hématologique du malade. Une Leucopénie au-dessous de 2.500 G.B. une thrombopénie inférieure à 100.000 impliquent une diminution de la posologie et l'adjonction de corticoïdes.

L'efficacité du traitement se juge avant tout sur la correction de l'anémie et la diminution du pic paraprotéinique à électrophorèse du sérum. Les adénopathies superficielles et éventuellement profondes, la régression de l'hépato -splénomégalie, l'appauvrissement de la moelle en lymphocytes permettra l'apprécier l'action de la thérapeutique sur l'infiltration lympoide.

Une fois sur quatre environ on observe une inefficacité de cette chimiothérapie et après un an d'essai infructueux on aura recours au Melphalan ou au cyclophosphamide dont nous avons parlé lors du traitement du Kahler.

2°/ Traitement des anémies.

Devant cette complication fréquente au cours d'une macroglobulinémie l'attitude thérapeutique sera différente suivant la physiopathologie du trouble.

- Avant de transfuser ces malades, il faut vérifier qu'il s'agit d'une vraie anémie par mesure du volume globulaire.

- Si l'anémie est hypochrome, par saignement, on s'aidera d'un traitement martial.

- Une corticothérapie modérée peut être utile en cas d'insuffisance de production.

- Souvent, la corticothérapie à forte dose (1,5 mg à 2 mg/kg) s'impose en cas d'anémie hémolytique auto-immune.

En cas d'échec on peut se poser la question de la splénectomie.

3°/ La plasmaphèrèse

Elle s'adresse aux complications brutales de la macroglobulinémie de Waldenström, qu'elles soient dues à une hyperviscosité, une hypervolémie ou un allongement du temps de saignement. C'est un traitement d'urgence qui permet de passer un cap critique, quand la vie du malade ou une fonction essentielle sont menacées. C'est le cas des manifestations sensorielles, occulaires ou auditives, du coma "paraprotéinémique", des hémorragies importantes en l'absence de thrombopéine causale. Pour être efficaces, les plasmaphérèses doivent retirer 800 cc. à un litre de plasma tous les deux jours; elles sont bien supportées, à condition de retransfuser au malade ses propres globules rouges après séparation du plasma par centrifugation et de perfuser du sérum physiologique pour éviter les variations trop brusques de volémie surtout chez les sujets artérioscléreux.

Moyennant ces traitements qui apportent des rémissions passagères, le pronostic n'est pas nettement amélioré.

LES LIMITES DE LA MALADIE DE KAHLER
ET DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM :
Problème de leur association à d'autres entités pathologiques

-:-:-:-:-:-

2 observations doivent être classées à part

Observation n° 19 :

La symptomatologie clinique et biologique permettents d'affirmer le myélome. La dysimmunoglobuline n'a pu être mise en évidence dans le sérum. Seule, une protéine de Bence-Jones est présente dans le sérum.

OBSERVATION N° 20 :

La V.S. à 123, associée à la présence d'une paraprotéine sérique migrant en position gamma, et à une infiltration plasmocytaire typique, fait penser à un myélome. L'absence de lésion osseuse fait cependant hésiter devant le diagnostic. On peut évoquer en effet une dysimmunoglobuline du vieillard, d'autant plus que la confirmation par immunoélectrophorèse est absente.

TABLEAU ...

TABLEAU : Diagnostic des 25 observations restantes

	Traduction clinique et biologique Type KAHLER	Traduction clinique et biologique Type WALDESTROM	Association à un autre syndrome	
IgG	11 Observations n° 1, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 17, 26, 27		Obs. n° 5 : Réticule Sarcome Obs. n° 10 : Amylose Obs. n° 12 : Hémato Sarcome Obs. n° 18 : Adénocarcinome prostate Obs. n° 22 : Leucose lymphoïde chronique	Total 5
IgA	4 Observations n° I6		Obs. n° 13 : Carcinome épidermoïde des bronches.	
IgM		2 observations n°2 n°20	Obs. n° 8 : Insuffisance hépatique Obs. n° I5 : Réticulo Sarcome	

Après étude de ce tableau, on peut affirmer que la découverte d'une dysimmunoglobuline de type IgA, IgG, ou IgM n'est pas synonyme de maladie de Kahler ou de maladie de Waldenström. Bien que les caractères biologiques et immunochimiques des paraprotéines soient analogues à ceux d'une globuline myélomateuse souvent le diagnostic de myelome sera discutable et quelquefois ne pourra être porté.

Par ordre de fréquence, on retrouvera :

1°) les atteintes du système lymphoïde, hématosarcome, réticulosarcome, leucose lynphoïde chronique,

2°) certains cancers, adénocarcinome (prostate) et carcinome épidermoïde du poumon.

3°) association d'un Waldeström et d'une cirrhose

4°) une amylose Hépato-Splénique.

Dans la littérature médicale on retrouve les mêmes corrélations, mais certains syndromes que nousn'avons pas rencontrés peuvent aussi être rattachés à une dysimmunoglobulinémie. Ce sont notemment portant sur I22 sujets, les diagnostics suivant :

- suppuration chronique (L2 cas sur I22) type infection urinaire, tuberculose pulmonaire angiocholite,
- maladie du collagène (7 cas sur I22) : polyarthrite chronique évolutive, sclérodermie, périartérite noueuse,
- spendylarthrite ankylosante,

Parmi les diagnostics rares :
- 3 leucémies aigües : deux fois il s'agit de leucémie myélocytaires,
- une maladie de gaucher.

Certains dysimmunoglobuline monoclonales peuvent être rattachées à un symdrome paranéoplasique certains en rapport avec un cancer dignostiqué. Ce problème dépasse le cadre de ce travail.

Par contre en ce qui concerne certaines relations entre atteinte du système lymphoïde et dysimmunoglobuléminie monoclonale type IgG, IgA ou IgM, nous avons vu, dans le chapitre consacré à la syntèse des

immunoglobulines que les cellules formatrices étaient les cellules lymphoïdes et notamment au niveau de la moelle osseuse, plasmocytaires : il reste à expliquer par quel mécanisme ces cellules en arrivent à ne sécréter qu'un seul type d'immunoglobuline; la même question est valable d'ailleurs pour le myélome et la macroglobuléminie. Le problème est abordé par certains auteurs à la lumière de découvertes immunologiques qui dépassent le cadre de notre étude.

Enfin que dire des associations cirrhose - maladie de Waldeström dont nous avons relevé un cas dans nos observation (n°8). Sur le plan clinique, elle se manifeste par l'importance des manifestations hémorragiques et la gravité de son évolution. Il n'y a pas de lésion osseuse. - Sur le plan biologique, la VS est très augmentée, la protidémie totale n'est pas très élevée : 70 g/1000. L'immunoélectrophorèse montre une augmentation très importante de l'IgM. La moelle osseuse est le siège d'une importante prolifération lympho-plasmocytaire.

L'interprétation de tels faits soulève diverses hypothèses.

C'est ainsi qu'il peut s'agir d'une simple coïncidence et DUVAL rappelle à ce sujet 2 cas de cirrhoses dans une série de 25 maladies de Waldeström authentiques.

Dans un autre autre d'idée, la cirrhose peut représenter une complication de la maladie de Waldeström qui serait préexistante. L'étude de notre cas ne permet pas de trancher sur la chronologie des faits (Bien qu'il soit certain que l'imprégnation éthylique de la maladie ai précédé l'apparition de la macroglobulinémie).

Autre hypothèse, la maladie de Waldeström serait une complication de la cirrhose.

La présence d'immunoglobuline IgM en quantité anormale, n'est pas ici corrélative de la diminution des autres immunoglobulines classiquement décrites dans la macroglobulinémie.

D'après HARTMANN, l'augmentation du taux des IgM représenterait la conséquence d'une réponse immulogique anormale provoquée par la destruction prolongée du parenchyme hépatique. Cet auteur a montré que l'augmentation du taux des IgM représente la conséquence d'une réponse immunologique anormale provoquée par la destruction du parenchyme hépatique. Ceci par la mise en évidence de complexes antigènes-anticorps des hépatocytes, retrouvé de façon plus

immunoglobulines que les cellules formatrices étaient les cellules lymphoïdes et notamment au niveau de la moelle osseuse, plasmocytaires : il reste à expliquer par quel mécanisme ces cellules ne parviennent à ne sécréter qu'un seul type d'immunoglobuline; la même question est valable d'ailleurs pour le myélome et la macroglobulinémie. Le problème est abordé par certains auteurs à la lumière de découvertes immunologiques qui dépassent le cadre de notre étude.

Enfin que dire des associations cirrhose - maladie de Waldenström dont nous avons relevé un cas dans une observation (n°8). Sur le plan clinique, elle se manifeste par l'importance des manifestations [illegible] et la gravité de son évolution. Il n'y a pas de lésion osseuse. - Sur le plan biologique, la [illegible] [illegible]

[illegible] augmentation très importante de l'IgM. La moelle osseuse est le siège d'une importante prolifération [illegible].

L'interprétation de tels faits soulève diverses [illegible].

C'est ainsi qu'il peut s'agir d'une simple coïncidence et [illegible] rappelle à ce sujet 2 cas de cirrhoses dans une série de 2[illegible] malades de Waldenström [illegible].

Dans un autre ordre d'idée, la cirrhose peut représenter une complication de la maladie de Waldenström [illegible] permet pas de trancher sur la chronologie des faits (bien qu'il soit certain que l'immunoglobuline [illegible] de la maladie ait précédé l'apparition de la macroglobulinémie).

Autre hypothèse, la maladie de Waldenström serait une complication de la cirrhose.

La présence d'immunoglobuline IgM et [illegible] énormes, n'est pas ici corrélative de la diminution des autres immunoglobulines classiques, comme [illegible]

D'après [illegible], l'augmentation du taux des IgM rencontrait la conséquence d'une réponse [illegible] anormal provoquée par la destruction [illegible]

que l'augmentation du taux des IgM représente la conséquence d'une réponse immunologique [illegible]

Ceci par la mise en évidence de complexes antigène-anticorps des hépatocytes, retrouve de façon plus

fréquente et plus aisée au sein des hépatocytes, dans les cas d'association de macroglobulinémie de Waldeström et de cirrhose, que dans les cirrhoses communes.

Enfin, l'association (observation n°IO) d'une amylose hépato splénique à une dysimmunoglobulinémie de type IgG dont ont ne peut prouver l'origine Kahlérienne, est une constation classique signalée par de nombreux auteurs, de même que les associations de myélomes authentiques ou de macroglobulinémies avec des amyloses primitives ou secondaires.

HARTMAAN et ses collaborateurs faisaient intervenir dans 50 % des cas chez l'homme un mécanisme immunologique pour expliquer l'amylose. Expérimentalement ces auteurs apportent des faits précis; indiscutable création d'amylose chez le lapin par injection sous cutanée acqueuse de caseinate de soude à 5 %. Or ces animaux développent des anticorps et on note la présence d'IgG et d'IgM au niveau de certaines cellules possédant les caractères tinctoriaux de l'amylose. L'immunisation du lapin par des gammas globulines humaines permet également d'obtenir la formation de dépots amyloïdes.

Beaucoup de faits cliniques, de constatations cytologiques, histologiques et biochimiques, unissent l'amylose et les dysimmunoglobulinémies. Il parait encore actuellement impssible d'affirmer un mécanisme unique dans la formation de la substance amyloïdosique en général. J. DEBRAY pense que des progrès biochimiques montreront sans doute que la composition de la substance ou des substances amyloïdes varient quelque peu suivant les étiologies et les mécanismes qui lui ont donné naissance.

Conclusion :

Il est évident qu'une meilleure connaissance des problèmes génétiques et immunologiques permettrait peut être d'éclaicir la relation qui existe entre amylose primitive ou secondaire et dysimmunoglobulinémies, ainsi que divers problèmes d'associations pathologiques, en rapport avec les immunoglobulines, que nous avons essayé d'aborder dans ce chapitre.

C O N C L U S I O N

A travers cette étude nous avons essayé de dégager la symptomatologie clinique et biologique se rapportant à 27 cas de dysimmunoglobulinémie.

Les dysimmunoglobulinémies monoclonales répondent à des troubles de la synthèse des immunoglobulines aboutissant à une sécretion exagérée parfois considérable d'une ou partie de celle-ci.

La mise en évidence d'une dysglobulinémie monoclonale de type gamma G ou gamma A ou d'une protéine de Bence Jones peut-être reliée à un myélome dans 15 cas sur 21 de nos observations. D'après Fine 86 %.

De même, la mise en évidence d'une dysglobulinémie monoclonale de type gamma M peut être rattachée à une macroglobulinémie de Waldenström dans 2 cas sur 4 de nos observations. D'après Fine 83 % des cas.

Ces chiffres montrent toutefois l'existence dans des proportions non négligeables de dysglobulinémies qui ne peuvent être rapportées à ces deux syndromes.

Parmi les différentes pathologies auxquelles on peut les rattacher, on note :

1° - Une atteinte du système lymphoïde :
Réticulo Sarcome, Hémato Sarcome
Leucose lymphoïde.

2° - La coëxistence d'une dysglobulinémie monoclonale avec d'autres affections :
- cirrhose,
- cancer.

3° - Une association à une amylose hépato splénique.

Enfin certains auteurs rapportent des cas de dysglobulinémie appelées essentielles ou hypergammaglobulinémie monocolonale idiopatique bénigne en dehors de toute symptomatologie clinique et médulaire.

D'autre part, il est difficile d'établir une relation étroite de cause à effet entre l'infiltration lymphoïde ou plasmocytaire de la moelle et les diverses dysimmunoglobulinémies qui s'y rapportent classiquement.

Cette étude ne peut se terminer que sur une interrogation. Où peut-on situer la limite entre une prolifération "contrôlée" des cellules productrices des immunoglobulines et une prolifération véritablement maligne.

Les syndrômes isolés classiquement en maladie de Kahler, maladie de Waldenström, maladie des chaines lourdes ne seraient-ils pas des manifestations différentes de troubles de la synthèse des protéines qui engloberaient d'autres syndrômes et dont le mécanisme physiopathologique nous est encore inconnu.

VU : Le Doyen

G. LAZORTHES

VU: Le Président de Thèse

BOULARD

VU et permis d'imprimer

TOULOUSE, le 22 Juin 1970

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

G. RICHARD

BIBLIOGRAPHIE

1. André R. et Coll. : Syndrome hémorragique par déficit acquis en facteur Stuart Prower. Amylose. Maladie de Waldenström. Bulletin mémoire S.M.H.P. 1966, n° 1, pp 41-48.
2. Bariéty J. et coll. : Les amyloses rénales avec paraprotéinurie (à propos de cinq cas). Bulletin-mémoire S.M.P.H., n° 1,,27-40.
3. Basch A. - A propos de 42 observations de macroglobulinémie de Waldenström. Thèse en Médecine Paris 1966, 1 vol. dactyl. 167 pages.
4. Bilski-Pasquier G., Zittoun R. Homberg J.C. - Paraprotéinémies IgG et IgA non myélomateuses. "Sem. Hop. Paris", 44, P. 145, 1968.
5. Biozzi G., Stiffel C., Mouton D., Liacopoulos-Briot M., Decreusefond C. et Bouthiller Y. - Etude du phénomène de l'immunocyto-adhérence au cours de l'immunisation. Ann. Inst. Pasteur 1966, 110, suppl. au n° 3,7.
6. Bourillon R., Razafimahaleo E. - Glycopeptides des immunoglobulines. 1. glycopeptides trypsiques de gamma M globulines de Waldenström. "Bull. Soc. Chimie Biol.", 49, p. 115, 1967.
7. Burtin P. et Buffe D. - Etude en immunofluorescence des plasmocytes humains de y et B2 A myélomes. Pathol., 1964, 12, 5.
8. Cattan D., Debray Ch., Crabbe P.,Seligmann M., Marche Cl., Danon F. - Duodéno-jéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire subtotale et stéatorrhée réversible par antibiothérapie prolongée. Carence isolée en gamma A immunoglobuline sérique et salivaire "Bull. Mém. Soc. Hop. Paris", 1966, 117, 177.
9. Clauvel J.P., Seligmann m. - Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique en l'absence de maladie de Kahler avérée. "Rev. Prat.", 1968, 18, 1711.
10. Clauvel J.P. - Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobulines pathologique IgG ou IgA en l'absence de maladie de Kahler . Thèse en Médecine, Paris 1968, 1 vol. dactyl. 141 p.
11. Danon F. et Seligmann m. - Etudes sur les paraprotéinémie de type Y et B2 A sans évidence de myélomes multiples. Xe Congrés International d'Hématologie, Stockholm, 1964, p. D 11.
12. Danon F., Clavel J.P. et Seligmann M. - Les paraprotéines de type IgG et Iga en dehors de

la maladie de Kahler, Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1967, 11.
13. Derycke C., Fine J.M. et Boffa G.A. - Dysglobulinémies "essentielles" chez les sujets âgés. Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1965, 5, 729.
14. Duhamel G. et coll. : Les localisations à la moelle osseuse de l'amylose dans les dysglobulinémies. La Presse médicale, 1967, 25, 1289-1292.
15. Fayolle J. - Les plasmocytoses malignes dermotropes. "Thèse de Médecine Lyon", 1957, n° 35.
16. Feldaker M. Perry H.O., Hanlou D.G. - Manifestations dermatologiques associées à une cryoglobulinémie. "Arch. of Dermatology", 1957, 73, 325-335.
17. Fine J.M. Derycke C., Boffa G.A. - Les formes atypiques et essentielles des dysglobulinémies. VIe Congrès National Transfusion Sanguine - Tours, 1966,193.
18. Fine J.M. - Aspects actuels du diagnostic des disglobulinémies. "Transfusions", 10, p. 157 1967.
19. Fruhling L. et coll. : Les amyloïdoses dans les affections malignes à plasmocytes: les paramyloïdeses. Annales d'anatomie pathologiques, 1962, n° 1, 87-117.
20. Hartmann L. et coll. : Amylose et immunisation. C.R. Acad. Sciences, 1967, 264, 1668, 16711.
21. Hartmann L., Filitti-Wurmser S., Ollivier M.P. Evaluation des immunoglobulines sériques au cours des cirrhoses du foie. Arch. Mal. App. Dig.", 1967, 56, 86.
22. Harmel-Tourneur L. et Kalis B. - Cryoglobulinémie essentielle. "Gaz. Méd. de France", 1963, VI, 2143-2152.
23. Horeau J. et coll. : Amylose dite primitive. Journal de médecine de Nantes, 1962, n° 4,245 268.
24. Herreman G. Piguet H. Zittoun P., Bilski-Pasquier G. et Bousser J. - L'hypervolémie de la macroglobulinémie de Waldenström. "Nouv. Rev. Franç. Hémato", 8, 209, 1968.
25. Jayle M.F. - Dosage des protéines plasmatiques dans : "Techniques de Laboratoire". Tome 11, sous la direction de Loiseleur, J. Masson et Cie Ed., 1963, 79 - 111.
26. La maladie amyloïde XXXVe Congrés français de médecine. Un volume. Masson édit., 1965.
27. Le Beux Y. et Ganter P. - Etude histopathologique et cytologique de la maladie de Waldenström.

A propos de 8 cas de macroglobulinémie. "Ann. Anat. Path.", 8, 377, 1963.
28. Lebreton J.P., Rivat C., Rivat L., Guillemot L. et Ropartz C. - Une immunoglobulinopathie méconnue : la maldie des chaines lourdes. "Presse Méd.", 75, p. 2251, 1967.
29. Meshaka G. Hurez D. et Seligmann M. - Démonstration immunologique de l'hétérogénéité moléculaire de globulines myélomateuses individuelles de type Y G. C.R. acad. Sci., 1965, 260 761.
30. Menache D. - Action des macroglobuline de la maladie de Waldenström sur la coagulation Etude in vitro. "Sang", 31, 529, 1960.
31. Muratoire R., Mongin M., Olmer J. - Le foie dans les dysglobulinémies primitives. "Rev. int. Hép.", 1962, 12, 811.
32. Paget M. et Hartmann L. (sous la direction de). - Les dysprotéinémies. "Monographie annuelle de la Société de Biologie Clinique". L'expansion Ed., 1963.
33. Paufique L., Royer J. et Creyssel R. - Lésions du fond de l'oeil au cours d'une cryoglobulinémie. "Arch. Opht.". 1958, 18, 664. - "Journal de Médecine de Lyon", 20 juin 1968 p; 525 - "Bull Soc. Opht., France", 1958. 3, 259.